

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ  
ОТДЕЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА  
ИМ. АКАДЕМИКА А.П. АВЦЫНА»  
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПАТОЛОГОАНАТОМОВ



**ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ,  
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТНОЙ ДАТЕ ИНСТИТУТА  
60-ЛЕТИЮ НИИ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА  
ИМ. АКАДЕМИКА А.П. АВЦЫНА**

**СБОРНИК  
НАУЧНЫХ ТРУДОВ**

18-19 НОЯБРЯ  
МОСКВА, 2021



**НИИ морфологии человека  
имени академика А.П. Авцына**

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ  
ОТДЕЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА  
ИМ. АКАДЕМИКА А.П. АВЦЫНА»  
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

**ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С  
МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ,  
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТНОЙ ДАТЕ ИНСТИТУТА  
(60-ЛЕТИЮ НИИ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА А.П. АВЦЫНА)**

**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ**

18-19 ноября 2021 г.

Москва

УДК 616 091 +591

ББК 52.5+28.66

DOI: 10.31088/ResInstHumMorph2021.18-19

C23

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: профессор Л.М. Михалева

Заместитель председателя: член-корреспондент РАН Л.В. Кактурский

Члены редакционной коллегии:

канд. биол. наук Т.В. Безуголова

профессор М.Н. Болтовская

докт. биол. наук Г.Б. Большакова

О.А. Васюкова

Р.А. Вандышева

профессор Кириллов Ю.А.

докт. биол. наук А.М. Косырева

профессор О.В. Макарова

докт. мед. наук Т.Х. Фатхудинов

C23 Сборник научных трудов всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной памятной дате института (60-летию НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына). — М.: ФГБНУ НИИМЧ им. академика А.П. Авцына, 2021. — 237 с.

ISBN 978-5-6044479-1-8

В сборнике опубликованы результаты научных исследований, посвященных изучению как фундаментальных, так и прикладных аспектов патологической анатомии, клеточной биологии, цитологии и эмбриологии, а также регенеративной биологии и медицины. В сборнике представлены материалы, посвященные изучению морфологических основ иммунитета, воспаления, регенерации, закономерностей морфо- и эмбриогенеза в норме и патологии, способствующие решению ряда фундаментальных и прикладных аспектов клинической и экспериментальной морфологии, диагностики и обоснованию новых методов лечения заболеваний.

УДК 616 091 +591

*Текст публикаций воспроизведен в оригинальном авторском варианте без редакторской правки. Ответственность за возможные ошибки лежит целиком на авторах.*

ISBN 978-5-6044479-1-8  
2021

© ФГБНУ НИИМЧ им. академика А.П. Авцына,

**ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В КАЧЕСТВЕ СОПРОВОЖДЕНИЯ  
ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ  
ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ**

***Абрамкин Э.Э., Макаров И.Ю., Меньщикова Н.В.***

*ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Благовещенск,*

*[Eduard\\_abramkin@mail.ru](mailto:Eduard_abramkin@mail.ru)*

**SEX AND AGE-DEPENDENT DIFFERENCES OF LPS-INDUCED SYSTEM  
INFLAMMATORY RESPONSE**

***Abramkin E.E., Makarov I.Yu., Menshchikova N.V.***

*Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk*

*Введение.* За последние годы отмечается увеличение частоты заболеваемости онкологическими новообразованиями, как среди взрослых, так и среди детей. Согласно статистике ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, в 2017 году по стране зафиксировано 3,63 млн. случаев онкологических заболеваний, в 2018 году – 3,76 млн. онкобольных, в 2019 году было выявлено 640 тыс. новых случаев злокачественных новообразований, ввиду чего общая численность состоящих на учете у онкологов составила 3,92 млн. пациентов. По данным 153 регистров злокачественных новообразований в 62 странах, заболеваемость у мужчин выше, чем у женщин. Расчетные данные для человечества среди европейского населения в возрастной категории 0 – 85 лет, свидетельствуют о том, что порядка 55% злокачественных новообразований приходится на мужской пол, оставшиеся 45 на женский.

*Цель работы* – провести анализ научных публикаций по вопросам лечения злокачественных новообразований, влияния противоопухолевой терапии на морфофункциональное состояние половых желез.

*Результаты.* На сегодняшний день уже доказана возможность излечения большинства злокачественных новообразований посредством внедрения зарекомендовавших себя противоопухолевых схем лечения, включающих сочетание препаратов с различным токсическим эффектом и механизмом действия: стероидные гормоны, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, цитостатики. Прорыв, совершенный в качестве диагностики и лечения злокачественных новообразований, привел к началу терапии на ранних сроках, а также к уменьшению смертности населения от онкологических процессов. Так, например, в 2000 году смертность в России составила 13,4% от общего количества больных онкологическими заболеваниями. В 2019 же году

смертность от онкологии значительно снизилась и составила 8,9%, но все так же продолжает занимать вторую строчку в статистике смертности населения в России. И все же, несмотря на снижение смертности населения, современные противоопухолевые препараты отличаются высокой степенью агрессивности, ведь воздействие, оказываемое препаратами данной категории, оказывается не только на участки малигнизации, но и на здоровые ткани. Это связано с тем, что механизм действия противоопухолевых препаратов направлен на блокировку быстрого роста и деления опухолевых клеток. Кроме опухолевых клеток, также происходит повреждение клеток слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта, костного мозга, репродуктивной системы и волосяных фолликулов, кроме этого, возможно повреждение практически всех нормальных структур организма.

Таким образом, улучшение качества жизни людей, излечившихся от злокачественного новообразования, становится одной из главных проблем общественного здравоохранения.

Лечение злокачественных новообразований часто сопровождается побочными эффектами, напрямую зависящими от возраста пациента, типа рака, схемы лечения и доз, что выдвинуло новую актуальную проблему – состояние здоровья и качество жизни в период ремиссии онкозаболевания или после излечения от него. Так цитостатически индуцированное поражение яичек приводит к нарушению репродуктивной функции мужчин на «предтестикулярном» (ЦНС, ПНС, гипофиз), «тестикулярном» (гонады), «посттестикулярном» (эпидидимисы и др. органы мочеполовой системы, участвующие в спермогенезе) уровнях репродуктивной системы, что особенно актуально на фоне резко снижающейся фертильности современной мужской популяции. Соответственно понимание закономерностей процессов репаративной регенерации поврежденных тканей важно для разработки реабилитационных программ, сохранение репродуктивной функции и качества жизни у пациентов, перенесших цитостатическую терапию, особенно у лиц молодого возраста.

*Заключение.* Литературный обзор охватывает эпидемиологические и экспериментальные данные о последствиях воздействия химиотерапии на сперматогенез. Таким образом, важно провести экспериментальное исследование на животных, чтобы определить механизм, участвующий в гонадотоксичности лекарств. Полученные данные помогут улучшить качество информирования онкологических больных после излечения, о рисках перенесенной терапии для их фертильности, а также предложить варианты сохранения репродуктивной функции.

**МОРФОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА В ПЕЧЕНИ У МЫШЕЙ,  
ИНФИЦИРОВАННЫХ В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД****Абышев А.А., Надеев А.П.***ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»,**[abyshev.alexander@mail.ru](mailto:abyshev.alexander@mail.ru)***MORPHOGENESIS OF TUBERCULOSIS GRANULEMATOSIS IN THE LIVER  
IN MICE INFECTED IN THE NEONATAL PERIOD****Abyshev A.A., Nadeev A.P.***Novosibirsk State Medical University*

*Введение.* Гранулематозные заболевания характеризуются образованием гранулем, в основе которого лежит незавершенный фагоцитоз и, как следствие, персистенция патогенного агента в вакуолярном аппарате макрофагов. Наиболее частым исходом гранулематозов является органосклероз. К гранулематозному заболеванию относят туберкулез, являющийся социально значимым заболеванием и имеющий значительную распространенность среди населения. Гранулемообразующим центром в органах обычно являются резидентные макрофаги, а также приходящие макрофаги, дифференцирующихся из моноцитов (Шкурупий В.А., 2007). Помимо фагоцитарной функции, макрофаги регулируют иммунный ответ, пролиферацию и регенерацию клеток, в том числе и паренхиматозных. У плодов и недоношенных новорожденных гранулематозное воспаление является характерной воспалительной реакцией, отражающей незрелость органов и тканей, в тоже время у детей в поздний постнатальный период гранулематозные заболевания, в том числе туберкулез, встречаются редко. Недостаточный иммунный ответ у новорожденных обусловлен меньшим количеством резидентных макрофагов по сравнению с взрослыми, а также сниженной экспрессией мембранных рецепторов и белков, инициирующих воспаление (Надеев А.П., и др., 2014; Prosser A. et al., 2013). Печень является центральным органом гомеостазирования у млекопитающих и крупнейшим компартментом системы мононуклеарных фагоцитов, содержащим до 80% макрофагов. При туберкулезе поражение печени отмечается более чем в 70% случаев

*Целью исследования* явилось изучение динамики гранулемообразования в печени мышей, инфицированных в период новорожденности.

*Материал и методы исследования.* В эксперименте использовали 70 новорожденных мышей линии C57BL/6 массой  $0,86 \pm 0,02$  г. В 1-й, опытной, группе, состоящей из 50

мышей линии C57BL/6, на первые сутки с момента рождения интраперитонеально вводили раствор вакцины БЦЖ («Аллерген», Ставрополь), 0,02 мг/кг. Мышам 2-й, контрольной, группы на первые сутки начала эксперимента интраперитонеально вводили физиологический раствор в количестве 0,02 мл. Образцы печени мышей 1-й опытной группы забирали на 3, 5, 10, 28 и 56 сутки от начала эксперимента; мышей 2-й контрольной группы забирали на 3 и 28 сутки после введения физиологического раствора, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Далее проводили стандартную проводку образцов. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Подсчитывали диаметр (мкм) и численную плотность ( $N_{ai}$ ) гранулем в тестовой площади ( $5,6 \times 10^5$  мкм<sup>2</sup>) гранулем. Полученные данные обрабатывали методами статистического анализа с использованием программного пакета «Statistica».

*Результаты и обсуждение.* На 10 сутки масса мышей 1-й (опытной) группы составляла  $5,54 \pm 0,90$  г, на 28 сутки –  $12,84 \pm 1,27$  г и на 56 сутки –  $20,84 \pm 2,88$  г. Масса мышей 2-й контрольной группы составила на 3 сутки –  $3,34 \pm 0,44$  г, на 28 сутки –  $14,93 \pm 2,18$  г. Введение вакцины БЦЖ новорожденным мышам привело к отставанию в развитии мышей 1-й (опытной) группы: масса новорожденных мышей 2-й контрольной группы на 3 сутки была больше в 1,8 раз в сравнении с аналогичным показателем у мышей 1-й группы.

В печени мышей 1-й (опытной) группы на 3-и и 5-е сутки после инфицирования отмечали: балочное строение печени не сформировано, дистрофические и некротические изменения гепатоцитов, многочисленные очаги экстрамедуллярного кроветворения; признаки образования гранулем не обнаруживали.

На 10-е сутки эксперимента в печени мышей линии C57BL/6 1-ой (опытной) группы появились редкие небольшие макрофагальные инфильтраты и эпителиоидноклеточные гранулемы. На 28-е сутки после введения вакцины БЦЖ в печени мышей 1-й (опытной) группы сформировались множественные макрофагальные и эпителиоидноклеточные гранулемы, расположенные преимущественно периваскулярно, а также внутри долек. Диаметр гранулем на 28-е сутки эксперимента составил  $37,14 \pm 1,84$  мкм, на 56-е сутки –  $69,78 \pm 3,27$  мкм. Численная плотность ( $N_{ai}$ ) гранулем на 10-е сутки составила  $0,09 \pm 0,02$ , на 28-е сутки –  $0,16 \pm 0,06$  и на 56-е сутки  $2,15 \pm 0,29$ .

Таким образом, диаметр гранулем с 28-х суток к 56-м сутками эксперимента увеличился на 87,88%. Численная плотность ( $N_{ai}$ ) гранулем прогрессивно увеличивалась с 10-х суток к 28-м сутками эксперимента в 2 раза, и к 56 сутками – в 13 раз.

*Заключение.* При введении вакцины БЦЖ новорожденным мышам линии C57BL/6 отмечается формирование макрофагальных и эпителиоидноклеточных гранулем на 10 сутки постнатального развития, с последующим увеличением к 56 суткам, как количества, так и размеров гранулем.

## **ТРИМЕТАЗИДИН КАК МОДИФИКАТОР АС-РЕЖИМОМ ХИМИОТЕРАПИИ ИНДУЦИРОВАННОЙ АЛЬТЕРАЦИИ МИОКАРДА**

**Авагимян А.А.**

*Ереванский государственный медицинский университет им. Мх. Герацци, Республика  
Армения, [avagimyan.cardiology@mail.ru](mailto:avagimyan.cardiology@mail.ru)*

## **TRIMETAZIDINE AS A MODIFIER OF AC-MODE CHEMOTHERAPY OF INDUCED MYOCARDIAL ALTERATION**

**Avagimyan A.A.**

*Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Republic of Armenia*

*Введение.* АС-режим химиотерапии, состоящий из доксорубицина и циклофосфамида, является доступной и высокоэффективной схемой лечения опухолей различных локализаций, и ставшей неким стандартом неоадьювантной терапии рака молочной железы. Примечательно, что наряду с высокой противоопухолевой активностью данный режим химиотерапии обладает колоссальным кардио- и вазотоксическим потенциалом, однако в тоже время экспериментальные работы, проводимые со смежным применением доксорубицина и циклофосфамида, отсутствуют.

*Цель исследования* – изучить прооксидантный потенциал АС-режима химиотерапии, а также возможный стабилизирующий потенциал триметазидина.

*Материалы и методы.* С целью проведения настоящей экспериментальной работы было использовано 80 крыс линии Вистар. Животные были рандомно подразделены на 4 равные группы. 1-ая группа – введение физиологического раствора NaCl, 2-ая группа – введение доксорубицина (2,5 мг/кг) и циклофосфамида (25 мг/кг), 3-ая группа аналогична группе 2 + введение триметазидина (3,0 мг/кг), 4 группа – изолированное введение триметазидина в аналогичной дозе. Введение химиопрепаратов осуществлялось через день, 3 раза в неделю, на протяжении 2 недель. Введение триметазидина осуществлялось на ежедневной основе. Оценка возможных девиаций редокс-гомеостаза миокарда осуществлялась при помощи следующих маркеров: малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД), глутатионредуктаза (ГР) и глутатионпероксидаза (ГП).

*Результаты и обсуждение.* Как известно гомеокинетический, а именно антиоксидантный резерв миокарда строго лимитирован, в связи с чем любая СПОЛ-ассоциированная альтерация будет в состоянии вызвать дискоординацию морфофункционального гомеостаза сердечно-сосудистой системы. При статистической обработке данных были получены следующие результаты: (1) в группе №2 отмечается повышение концентрации МДА на 219%, по отношению к группе 1 и 4, в то время как применение триметазида в группе №3 способствовало 57% лимитации концентрации МДА по отношению к группе 2 ( $p < 0,0001$ ,  $F=7474,57$ ); (2) в группе 2 отмечаются 41% лимитация СОД ( $p < 0,0001$ ,  $F=3435,39$ ), 38,5% лимитация ГР ( $p < 0,0001$ ,  $F=365,56$ ) и 29,4% лимитация ГП ( $p < 0,0001$ ,  $F=391,50$ ), в то время как триметазид выступил в роли индуктора продукции данных антиоксидантов.

*Заключение.* Проведя анализ полученных данных, стоит отметить, следующее: АС-режим химиотерапии стоит рассматривать в качестве независимого дестабилизатора редокс-гомеостаза сердечно-сосудистой системы; триметазид проявляет статистически достоверное и значимое благоприятное воздействие на состояние окислительно-восстановительной системы миокарда.

## **СВЯЗЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ С ФАКТОРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

**Аверкин Н.С.**

*ФБОУ ВО «Пензенский государственный университет», [averkin.n@list.ru](mailto:averkin.n@list.ru)*

## **CORRELATION OF MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE ARTERIAL WALL WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS**

**Averkin, N.S.**

*Penza State University*

*Введение.* Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются важнейшей причиной смерти во всем мире. Незакрытым остается вопрос о том, считать ли утолщение сосудистой стенки и атеросклероз возрастным проявлением или же болезнью, связанной с продолжительным действием традиционных факторов риска (ФР).

*Цель исследования* – изучить морфологические различия стенки сонных артерий у лиц разного возраста, а также оценить связь их с отдельными ФР и маркерами хронического воспаления.

*Материалы и методы.* В ходе текущей секционной работы производили забор отрезков общих сонных артерий (n=99, 49 (38-71) лет). Проводили измерение диаметра и площади артерий, толщины стенки, определение удельного объема миоцитов, коэффициента извилистости эластических мембран, рассчитывали индексы Вогенворта и Керногана. В качестве ФР были выделены: ожирение, о котором судили по толщине подкожно-жирового слоя на животе (ПЖК>2см); гипергликемия (при уровне глюкозы  $\geq 6,1$  ммоль/л); повышенный уровень мочевины ( $\geq 8,3$  ммоль/л). Проводили иммунофлюоресцентное исследование с участием антител к CD3, CD20 и CD68.

*Результаты и обсуждение.* В двух группах исследования: младшая (n=49, 38 (33,5-41) лет) и старшая (n=50, 70 лет (61,75-81,25 лет)) выявлены статистически значимые различия морфометрических параметров стенки сонных артерий ( $p < 0,05$ ). ФР, ожидаемо, в старшей возрастной группе встречались чаще, а уровень показателей был достоверно выше ( $p < 0,05$ ). В ходе отдельного корреляционного анализа были установлены статистически значимые взаимосвязи морфометрических показателей и ФР. В старшей возрастной группе связь с ФР была менее выраженной, а в отдельных случаях вовсе утрачивалась ( $p < 0,05$ ). В ходе иммунофлюоресцентного анализа стенок артерий двух возрастных групп выявлены как однонаправленные экспрессии маркеров, так и разнонаправленные.

*Заключение.* Структурная перестройка артериальной стенки в виде ее утолщения, изменения клеточного состава, состава экстрацеллюлярного матрикса, а также атеросклеротического поражения может начаться уже в молодом возрасте. Влияние большинства факторов риска на стенку сосудов утрачивается с возрастом. Однако имеются и общевозрастные факторы сердечно-сосудистого риска, в том числе гипергликемия. В старшей возрастной группе, по сравнению с группой молодого возраста, отмечаются как однонаправленные особенности экспрессии CD68 каротидных артерий, так и разнонаправленные изменения, характеризующиеся более выраженной экспрессией CD3 и CD20 во внутренней оболочке. Исходя из вышперечисленного, можно утверждать, что все профилактические мероприятия сердечно-сосудистых заболеваний должны быть направлены, прежде всего, на лиц молодого возраста.

**ДОКСОРУБИЦИН ПОВЫШАЕТ ЭКСПРЕССИЮ МАРКЕРОВ  
МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ В  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЕ 101/8**

**А.И. Алексеева<sup>1,2</sup>, А.С. Халанский<sup>1</sup>, С.Ф. Дрозд<sup>3</sup>, Н.С. Осипова<sup>4,5</sup>, А.М. Косырева<sup>1</sup>,  
Г.В. Павлова<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУН Институт Высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,  
Москва

<sup>3</sup>ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им Н.Н. Бурденко, Москва

<sup>4</sup>ООО «Технология лекарств», Химки

<sup>5</sup>РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, [mariott@bk.ru](mailto:mariott@bk.ru)

**DOXORUBICIN INCREASES EXPRESSION OF MULTIDRUG RESISTANCE  
MARKERS IN EXPERIMENTAL GLIOBLASTOMA 101/8**

**A.I. Alekseeva<sup>1,2</sup>, A.S. Khalansky<sup>1</sup>, S.F. Drozd<sup>3</sup>, N.S. Osipova<sup>4,5</sup>, A.M. Kosyreva<sup>1</sup>,  
G.V. Pavlova<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow

<sup>2</sup> Institute of higher nervous activity and neurophysiology RAS, Moscow

<sup>3</sup> Burdenko national medical research center of neurosurgery., Moscow

<sup>4</sup> Drugs Technology LLC, Khimki

<sup>5</sup> D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow

*Введение.* Мультиформная глиобластома – злокачественное новообразование ЦНС астроцитарного происхождения. Средняя продолжительность жизни пациентов без лечения составляет 13 месяцев с момента постановки диагноза. К причинам низкой эффективности лечения относят позднюю диагностику, невозможность полного иссечения опухоли и низкую эффективность химиотерапевтических препаратов, обусловленную как лекарственной устойчивостью опухолевых клеток, так и наличием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), препятствующего проникновению цитостатиков в опухоль. В результате неэффективного лечения происходит повторное развитие опухоли из единичных клеток, не поддающееся лечению.

Доксорубицин – противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда, используемый для терапии солидных новообразований. В отношении глиобластомы в экспериментах *in vitro* показана его высокая антипролиферативная активность.

Недостатком доксорубицина, как и большинства цитостатиков является быстрое формирование множественной лекарственной устойчивости (МЛУ).

*Цель работы* – изучить изменения экспрессии маркеров МЛУ глиобластомы 101/8 после терапии доксорубицином.

*Материалы и методы.* В эксперименте использовали самцов крыс Вистар ( $n=200-250$  г,  $n=20$ ). Животным имплантировали глиобластому 101/8 в количестве 0,8-1,0 млн. клеток. Крысы были разделены на две группы: «Без лечения» ( $n=10$ ) и «Докс» ( $n=10$ ). Животным группы «Докс» вводили водный раствор доксорубицина («Teva», Израиль) в дозе 1,5 мг/кг на 8, 11 и 14 дни после имплантации. На 18 день животных обеих групп выводили из эксперимента путем передозировки золетила (Virbac, Франция) и выделяли опухоль. Для анализа методом RT-PCR отбирали образцы центральной и периферической части опухоли. Для оценки изменения экспрессии генов МЛУ исследовали следующие маркеры: *ABCB1b*, *MGMT* и *Wnt3* (праймеры «Евроген», Россия; реагенты для проведения ПЦР «Синтол», Россия; амплификатор Bio-RadCFX-96, США). Достоверность разницы определяли по критерию Коновера, различия считали достоверными при  $p<0,05$ .

*Результаты и обсуждение.* Введение доксорубицина крысам с глиобластомой вызывает значительное повышение экспрессии маркеров МЛУ в центральной части опухоли. Нами выявлены значительные изменения уровня экспрессии онкомаркеров в центральной области опухоли, в которой отмечено повышение в 53,5 раза экспрессии гена *MGMT*, который кодирует белок репарации ДНК, удаляющий алкилирующие агенты (цитостатики) из клетки, приводя к формированию и росту МЛУ в центральной области. Также в центральной области опухоли увеличился уровень экспрессии маркера гена *ABCB1b*, кодирующего белок МЛУ р-гликопротеин в 5,8 раз, а *Wnt3* – в 7,5 раз. Важно отметить, что изменение уровня экспрессии всех исследуемых маркеров в периферической области было выражено слабо (*MGMT* – не изменился, *ABCB1b* – увеличение в 1,4 раза и *Wnt3* – увеличение в 2,8 раза), что, возможно, связано с фармакокинетикой доксорубицина и его неспособностью проникать через ГЭБ. Известно, что в центральной части опухоли наблюдается частичное разрушение барьера, что позволяет проникать препарату в опухолевые клетки. В периферической зоне опухоли, напротив, ГЭБ остается интактным, что препятствует проникновению цитостатика в опухолевые клетки.

*Заключение.* Таким образом, доксорубицин, проникая в центральную часть опухоли, оказывает существенное влияние на нее, повышая их резистентность к цитостатикам за счет увеличения экспрессии генов МЛУ, что необходимо учитывать при терапии глиобластомы.

**РАКОВЫЕ КЛЕТКИ И ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ПОДМЫШЕЧНЫХ  
ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ОПУХОЛИ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Аминова Г.Г., Мхитаров В.А.**

*ФГБНУ НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына, Москва,*

*Lab-funkanat@yandex.ru*

**CANCER CELLS AND THEIR DISTRIBUTION IN AXILLARY LYMPH NODES  
IN BREAST TUMOR METASTASIS**

**Aminova G.G., Mkhitarov V.A.**

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* Морфология раковых клеток, поступающих в регионарные лимфатические узлы, влияние возрастных изменений в узлах на их распространение практически не изучены.

*Цель работы* – изучить морфологические особенности раковых клеток, их распространение и локализацию в паренхиме узла в начальной и активной фазе метастазирования опухоли; исследовать влияние возрастных изменений в узлах на распространение опухолевых клеток в окружающие узел ткани.

*Материалы и методы.* Аксилярные лимфатические узлы исследовали при инвазивной дольковой карциноме молочной железы без признаков специфичности (GII, GIII) при отсутствии метастазов, в начале метастазирования и в активной фазе у женщин 66–70 лет. Для сравнений были изучены узлы умерших от болезней сердечно-сосудистой системы (57–70 лет). Результаты количественных исследований были обработаны статистически.

*Результаты.* Возрастные изменения подмышечных лимфатических узлов выражаются в деструкции ретикулярных клеток, лимфоидных узелков, мозгового вещества, перестройке синусной системы, нарушении целостности капсулы, склерозировании, атрофии паренхимы. В премеастазный период усиливается распад лимфоцитов. В области ворот узла увеличивается число клеток фибробластического ряда, готовится «ниша» для раковых клеток. Восстанавливаются и гипертрофируются ретикулоциты, что приводит к перекрытию просвета синусов и застою лимфы в приносящих лимфатических сосудах. В начальной стадии метастазирования единичные

опухолевые клетки, поступающие в узел, оседают в подкапсульной части, но основная часть по системе синусов направляется в глубокие части органа, чему способствует повторная деструкция ретикулоцитов. Раковые клетки концентрируются в зоне мозгового вещества. Реже они встречаются в диффузной части органа. В последнюю очередь клетки заселяют область расположения лимфоидных узелков. Клетки раковой опухоли разрушают лимфоидную ткань, которая принимает вид мелких фрагментов. В диффузной зоне на долю опухолевых клеток приходится около 3% (6 клеток на стандартной площади среза). Раковые клетки полиморфны. Их можно разделить на 4 группы. 1-я клетки с крупным ядром, содержащим мелкодисперстный хроматин, и окрашивающейся цитоплазмой. 2-я включает клетки с крупным округлым ядром и бесцветной цитоплазмой, 3-я клетки с удлинёнными ядрами и прозрачной цитоплазмой. К 4-ой группе относятся клетки с иной формой ядра и неокрашенной цитоплазмой. По структурным признакам можно предположить, что клетки 1-ой группы являются более «молодыми», способными к делению, а остальные клетки обладают секреторными свойствами. В этом периоде в узлах встречаются делящиеся и многоядерные клетки, а также клетки в состоянии деструкции. В начале метастазирования в лимфатических узлах преобладают клетки 1-й группы, особенно в поверхностных частях органа (73,33%). Ближе к мозговому веществу их число уменьшается, а присутствие клеток 2-ой группы увеличивается. Деление клеток чаще происходит в поверхностных частях узла (3,33%). В диффузной зоне и местах скопления лимфоцитов осуществлялся более интенсивный распад клеток (13,16%). В сохранившихся фрагментах мозгового вещества на ранней стадии метастазирования скапливается самое большое количество раковых клеток (7,4 клетки на стандартной площади среза), среди которых 62,16% составляют клетки 1-ой группы. Одновременно в 3,5-4 раза увеличивающихся число клеток фибробластического ряда (20,78%), при этом число малых лимфоцитов сокращается в 4 раза. В период активного метастазирования опухолевые клетки полностью разрушают лимфоидную ткань органа, располагаясь среди разросшихся пучков коллагеновых волокон. Среди редких сохранившихся островков лимфоидной ткани встречаются группы лимфоцитов, окруженные мощным слоем раковых клеток в виде крупных шаровидных структур. В этот период клетки опухоли активно распространяются и в жировой ткани, окружающей узел.

*Заключение.* Исследование показало, что изменения паренхимы лимфатических узлов проявляются еще до начала метастазирования опухоли. В этот период начинает формироваться «ниша» для раковых клеток, образованию которой способствуют деструктивные процессы в области мозгового вещества, наблюдаемые в лимфатических узлах у людей преклонного возраста. Дефекты капсулы и открытые синусы узлов

способствуют распространению опухолевых клеток в жировой ткани, окружающей узел. Трансформация опухолевых клеток в молочной железе влияет на состав этих клеток в лимфатических узлах. Морфологически выделяемые 4 группы клеток имеют неодинаковую скорость поступления в лимфатический узел и разные локализации, зависящие от стадии рака. Раньше всего и в большем количестве в узел поступают клетки 1 группы с хорошо окрашенными ядрами и цитоплазмой. В активной фазе увеличивается присутствие клеток с палочковидным ядром и прозрачной цитоплазмой, которые, вероятнее всего, являются секретирующими.

**ОСОБЕННОСТИ ИНФОРМАЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ  
ЛАБОРАТОРНЫХ И МЕЛКИХ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ В  
РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ И ПЕРИОДЕ ВЫРАЖЕННЫХ СТАРЧЕСКИХ  
ИЗМЕНЕНИЙ**

*Арешидзе Д.А.<sup>1</sup>, Кириллов Ю.А.<sup>1</sup>, Макартцева Л.А.<sup>1</sup>, Чернов И.А.<sup>2</sup>,  
Штемлевская Е.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет,

[labcelpat@mail.ru](mailto:labcelpat@mail.ru)

**PECULIARITIES OF THE INFORMATION STATE OF THE ORGANS OF  
LABORATORY AND SMALL PET ANIMALS IN THE REPRODUCTIVE PERIOD  
AND THE PERIOD OF EXPRESSED AGE CHANGES**

*Areshidze D.A.<sup>1</sup>, Kirillov Y.A.<sup>1</sup>, Kozlova M.A.<sup>1</sup>, Makartseva L.A.<sup>1</sup>, Chernov I.A.<sup>2</sup>,  
Shtemplevskaya E.V.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University

*Введение.* Изучение информационного состояния органов лабораторных и мелких домашних непродуктивных животных для определения параметров, позволяющих охарактеризовать уровень компенсаторных и регенераторных ресурсов органа в норме в различные периоды онтогенеза является актуальным вопросом современной биомедицины.

*Цель исследования* – изучение информационного состояния органов лабораторных и мелких домашних непродуктивных животных в норме.

*Материалы и методы.* Были исследованы органы собак (n=32), кошек (n=30), крыс линии Вистар (n=40) и мышей (n=40). Далее определялась: информационная морфологическая емкость ( $H_{\max}$ ), информационная морфологическая энтропия (H), информационная морфологическая организация (S), относительная морфологическая энтропия (h) и избыточность (R) органов.

*Результаты и обсуждение.* Исследование информационных характеристик органов животных выявило ряд общих черт. Так, установлено отсутствие достоверных отличий в характеристиках одних и тех же органов между таковыми у различных видов в пределах одной возрастной группы. Также обнаружено, что периоду выраженных старческих изменений в сравнении с репродуктивным периодом исследованные органы характеризуются в среднем на  $14,04 \pm 0,74\%$  более высоким значением H и h, но, в то же время меньшими в среднем на  $25,05 \pm 1,57\%$  величинами S и R.

*Заключение.* Результаты свидетельствуют о том, что с возрастом системы исследованных органов имеют тенденцию к разрушению, утере структурной целостности и функциональной взаимосвязи элементов, снижению пороговых и предельных параметров надежности, уменьшению компенсаторных и регенераторных резервов.

## **УРОВЕНЬ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФРАГМЕНТОВ IGG КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Артемяева К.А., Гоуфман Е.И., Тихонова Н.Б., Степанова И.И., Мнихович М.В.,  
Пономаренко Е.А.*

*ФГБНУ НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына, Москва,  
[artemjeva\\_ksenia@mail.ru](mailto:artemjeva_ksenia@mail.ru)*

## **IGG PROTEOLYTIC FRAGMENTS LEVEL AS AN ADDITIONAL BIOMARKER OF PROSTATE CANCER**

*Artem'eva K.A., Goufman E.I., Tikhonova N.B., Stepanova I.I., Mnikhovich M.V.,  
Ponomarenko E.A.*

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости мужчин. Одной из наиболее актуальных проблем является прогнозирование течения РПЖ, что требует совершенствования панели биомаркеров заболевания.

*Цель исследования* – оценить чувствительность, специфичность и прогностическую значимость иммуноферментного анализа (ИФА) продуктов протеолиза иммуноглобулина G (IgG) в зависимости от стадии заболевания РПЖ и корреляцию показателей уровня протеолитических фрагментов IgG и простатспецифического антигена (PSA) в сыворотке крови с результатами иммуногистохимического исследования комплекса онкомаркеров.

*Материалы и методы.* В исследование были включены 90 мужчин в возрасте от 51 до 77 лет (медиана возраста – 63 года), у которых в 2019 г. была диагностирована аденокарцинома предстательной железы T2c–T3aN0M0-х и проведена радикальная простатэктомия. Степень дифференцировки опухолей оценивали по шкале Глисона. Проводили иммуногистохимическое исследование с использованием антител к Ki-67, плазминоген-связывающему белку енолазе-1 (ENO-1) и простатспецифическому мембранному антигену (PSMA). Экспрессию ENO-1 и PSMA оценивали полуколичественно в баллах: 0 – отсутствие окрашивания, 1 – слабое, 2 – умеренное, 3 – интенсивное окрашивание. Для определения пролиферативной активности подсчитывали количество Ki-67-положительных ядер на 100 клеток в очагах опухоли (индекс Ki-67). В сыворотке крови пациентов методом ИФА определяли уровень продуктов протеолиза IgG и общего PSA. В качестве контроля использовали сыворотку 30 здоровых мужчин в возрасте 30-45 лет. Данные анализировали в программе Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc.).

*Результаты и обсуждение.* ROC-анализ продемонстрировал 100% специфичность теста на определение продуктов протеолиза IgG вне зависимости от количества баллов по шкале Глисона, в то время как его чувствительность составила 72,22%, 57,5%, 52,63% и 46,15% для стадий ISUP 1, 2, 3 и 4, соответственно. Межгрупповое сравнение показало значимые различия в группах пациентов согласно количеству баллов по шкале Глисона, дооперационным уровням PSA и продуктов протеолиза IgG в сыворотке крови, количеству Ki-67+ клеток. Сывороточный уровень PSA и количество Ki-67+ клеток положительно коррелировали с количеством баллов по шкале Глисона и экспрессией ENO-1.

Выявлена положительная корреляция уровня продуктов протеолиза IgG с экспрессией ENO-1 и отрицательная – с индексом Ki-67, а также тенденция к уменьшению уровня фрагментов IgG с усилением экспрессии PSMA. Обнаружено снижение уровня протеолитических фрагментов IgG в сыворотке с возрастанием суммы по шкале Глисона, что, вероятно, обусловлено истощением как протеолитической системы при прогрессировании заболевания, так и снижением количества локализованных в зоне

опухолевого роста Ig. Экспрессия ENO-1, положительно коррелирующая с уровнем протеолитических продуктов IgG в сыворотке крови, подтверждает активное участие системы пламиноген-плазмин во фрагментации иммуноглобулинов, локализованных в зоне опухоли. Это объясняет также положительную корреляцию экспрессии ENO-1 с концентрацией PSA в сыворотке, отражающей степень повреждения ткани простаты. Уменьшение уровня протеолитических фрагментов IgG с увеличением суммы по шкале Глисона в сочетании с данными ROC-анализа, показывающими наиболее высокую специфичность при меньшей сумме Глисона, позволяет предположить клиническую значимость данного маркера на ранних стадиях РПЖ.

*Заключение.* Установлена связь уровня фрагментов IgG, определяемых в сыворотке больных РПЖ, со степенью дифференцировки опухоли по Глисону, а также с биомаркерами ENO-1 и Ki-67. Так, дооперационное выявление высокого уровня протеолитических фрагментов IgG даже при низкой сумме по шкале Глисона и индексе Ki-67 позволяет прогнозировать более агрессивное течение заболевания и может влиять на выбор тактики лечения.

**ПЛОТНОСТЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ VASA VASORUM В СТЕНКЕ ГРУДНОЙ  
АОРТЫ И РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЕЕ СТЕНКИ В ПРОЦЕССЕ  
ФОРМИРОВАНИЯ АНЕВРИЗМЫ**

*Афанасьев М. А.<sup>1</sup>, Чумаченко П. В.<sup>1</sup>, Иванова А. Г.<sup>2</sup>, Постнов А. Ю.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии»,

Москва,

[am-mma@mail.ru](mailto:am-mma@mail.ru), [chumach7234@mail.ru](mailto:chumach7234@mail.ru)

<sup>2</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б. В. Петровского»,

Москва

<sup>3</sup>ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва

**THE DENSITY OF THE DISTRIBUTION OF VASA VASORUM IN THE WALL  
OF THE THORACIC AORTA AND REACTIVE CHANGES IN ITS WALL DURING  
THE FORMATION OF THE ANEURYSM**

*Afanasyev M. A.<sup>1</sup>, Chumachenko P. V.<sup>1</sup>, Ivanova A. G.<sup>2</sup>, Postnov A. Yu.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russian

Federation,

Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

*Введение.* Хорошо известно, что важнейшим фактором в этиологии аневризмы грудной части аорты является слабость медиального слоя ее стенки в виде деструкции опорного соединительнотканного и гладкомышечного компонентов с формированием в дальнейшем т.н. кистозной дегенерации меди. Однако триггеры этого сложного процесса трансформации требуют установления для возможности дальнейшего влияния на них с лечебной и профилактической целями. Вместе с тем предыдущими исследованиями выяснено, что не последняя роль в этих патогенетических изменениях принадлежит миграции клеток воспаления из просвета *vasa vasorum*, расположенных в наружной (адвентициальной) оболочке аорты с их дальнейшей интрамуральной функциональной активностью.

*Цель исследования* – картирование плотности распределения и общей численности *vasa vasorum* в составе t. adventitia в связи с наличием/отсутствием воспалительных инфильтратов в аневризматически измененной стенке грудного отдела аорты.

*Материалы и методы.* На светооптическом уровне, с использованием традиционных гистологических окрасок и элементов иммуногистохимии были исследованы образцы гистологических препаратов стенки аорты указанной локализации, полученных в процессе открытых (полостных) оперативных вмешательствах, выполненных по поводу данной патологии. Гистопрепараты были получены от лиц как мужского, так и женского пола (n=30; соотношение 1:1) в возрастной группе от 33 до 79 лет. ИГХ-окрашивание выполняли с помощью антител к фактору свертывания крови фон Виллебранда и эндотелиальной NO-синтазе (eNOS), а также к отдельным популяциям Т-клеток (CD3-и CD4-позитивные лимфоциты).

*Результаты и обсуждение.* В микропрепаратах с выраженной инфильтрацией лимфоцитарными клетками (n=6), в толще артериальной стенки (т.е. высокой плотностью CD3-и CD4-позитивных клеток в п/з), отмечена более высокая численность (плотность) *vasa vasorum* адвентиции, эндотелиоциты которых экспрессируют фактор фон Виллебранда и синтазу оксида азота. Количество *vasa vasorum*, экспрессирующих эндотелием NO-синтазу, не отличалось от такового для фактора свертывания крови. Образцы со слабо выраженными воспалительными инфильтратами и с отсутствием таковых содержали минимальное количество *vasa vasorum* в наружной оболочке аорты и, соответственно, низкую плотность в каждом из исследуемых п/з.

*Заключение.* Установлено наличие связи между численностью *vasa vasorum* в составе t. externa патологически измененной грудной части аорты и степенью ее инфильтрации иммунокомпетентными клетками – Т-лимфоцитами. Кроме того, обнаруженная одинаковая степень экспрессии эндотелиоцитами *vasa vasorum* как синтазы оксида азота, так и фактора свертывания крови (фон Виллебранда) может указывать на сосудорасширяющий эффект, способствующий интенсификации миграции клеток воспаления из системы микроциркуляции аортальной стенки в ее интрамуральную часть. Как и ожидалось, сведения, полученные в результате настоящего исследования, наглядно демонстрируют роль вторичного васкулогенеза (неоангиогенеза) в ремоделировании артериальной стенки при возникновении и прогрессировании аневризмы аорты.

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАЧАЛЬНЫХ  
НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ  
РТА**

**Бабиченко И.И., Ивина А.А.**

*ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва*

*ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ», Москва, [babichenko@list.ru](mailto:babichenko@list.ru)*

**MOLECULAR CHARACTERISTICS OF INITIAL NEOPLASTIC CHANGES IN  
THE EPITHELIUM OF THE ORAL MUCOSA**

**Babichenko I.I., Ivina A.A.**

*Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow*

*Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery, Moscow*

*Введение.* Лейкоплакия, характеризующаяся патологическим ороговением слизистой оболочки рта (СОР) или красной каймы губ, наряду с эритроплакией, красным плоским лишаем, дискоидной красной волчанкой рассматривается ВОЗ (2017) как «потенциально злокачественное заболевание». При формировании плоскоклеточного рака (ПР) СОР эпителий проходит несколько стадий злокачественной трансформации: гиперплазия эпителия, эпителиальная дисплазия (SIN), рак *in situ* и плоскоклеточный рак ПР.

*Целью* работы было выявить начальные молекулярные изменения при неопластической трансформации эпителия слизистой оболочки рта.

*Материалы и методы.* Были изучены гиперплазия эпителия (ГЭ) СОР в 142 случаях, SIN низкой степени – в 41 случае, SIN высокой степени – в 17 случаях, рак *in situ* – в 10 случаях, плоскоклеточный рак СОР – в 112 случаях. Для исследования стадий злокачественной трансформации эпителия СОР изучали особенности пролиферативной (Ki-67) и митотической (PNN-3) активности клеток, метаболизм глюкозы (GLUT-1), активность Sonic Hedgehog сигнального пути (Gli-1), эпителиально-мезенхимальную трансформацию клеток (N- и E-кадгерин), цитокератин 15. Процедура иммуногистохимического окрашивания осуществлялась в автоматическом режиме на Autostainer 360 Thermo scientific с использованием системы визуализации QUANTO.

*Результаты.* При лейкоплакии СОР с явлениями SIN количество пролиферирующих клеток увеличилось по сравнению с гиперплазией. При плоскоклеточном раке СОР наблюдалось значительное увеличение экспрессии Ki-67 эпителиальными клетками. Корреляционный анализ между стадией злокачественной трансформации СОР и

пролиферативной активностью клеток показал средние достоверные значения ( $r=0,507$ ,  $p<0,001$ ). В настоящем исследовании установлено некоторое увеличение митотической активности в эпителии при плоскоклеточном раке ( $r=0,053$ ,  $p>0,05$ ). Повышение пролиферативной и митотической активности является не единственным признаком неопластического процесса, в клетках злокачественных опухолей повышается метаболизм глюкозы за счет усиления аэробного гликолиза (эффект Варбурга). GLUT1 является мембранным белком, экспрессирующимся на плазматической мембране эпителиоцитов. В неизменном эпителии окрашивание мембран клеток отмечалось только в единичных клетках базального слоя. Проведенное нами исследование показало достоверно значимое увеличение экспрессии белка-транспортера GLUT1 в биоптатах пациентов с ПР СОР по сравнению с пациентами с гиперплазией и SIN ( $r=0,501$ ,  $p<0,001$ ). В основе инфильтрирующего роста и метастазирования опухолей лежит эпителиально-мезенхимальная трансформация клеток. При исследовании E-кадгерина, в неизменном эпителии и при гиперплазии эпителия отмечалось интенсивное окрашивание мембран всех клеток мальпигиевого и шиповатого слоев и снижение при малигнизации ( $r= -0,528$ ,  $p<0,001$ ). N-кадгерин не синтезируется в цитоплазме неизменных эпителиальных клеток. При SIN в мальпигиевом слое и периферической зоне при ПР цитоплазма клеток интенсивно окрашивалась на N-кадгерин ( $r=0,762$ ,  $p<0,001$ ). В основе молекулярных механизмов формирования раковых опухолей принимают участие различные сигнальные пути, которые отвечают за регуляцию клеточной пролиферации, миграцию клеток и апоптоз. Одним из подобных сигнальных путей является Sonic Hedgehog (SHH), который в норме функционирует в эмбриональных и стволовых соматических клетках. В условиях патологии его активация происходит при злокачественной трансформации клеток. Эффекторным белком данного сигнального пути является белок Gli-1. В проведенном исследовании эффекторный белок Gli-1 SHH сигнального пути выявлен в цитоплазме эпителиальных клеток только при SIN и ПР СОР ( $r=0,882$ ,  $p<0,001$ ). Цитокератины – белки, которые формируют промежуточные филаменты цитоскелета. Синтез CK15 отмечается только в клетках базального слоя, а изменения его синтеза отмечаются при различных злокачественных опухолях. В данном исследовании установлено увеличение синтеза данного белка по мере нарастания диспластических изменений в эпителии СОР и значительное снижение его синтеза при плоскоклеточном раке ( $r= -0,635$ ,  $p<0,001$ ).

*Заключение.* Все исследованные белки характеризуются изменениями экспрессии в процессе малигнизации, при этом наиболее информативным следует считать цитокератин 15, снижение экспрессии которого не только позволяет выявлять

плоскоклеточный рак и рак *in situ*, но и провести дифференциальную диагностику с дисплазией высокой степени, при которой отмечается его высокая экспрессия.

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК КЛАРА  
ТЕРМИНАЛЬНЫХ БРОНХИОЛ КРЫС ВИСТАР ПРИ ОСТРОЙ ОДНОКРАТНОЙ  
ГЛУБОКОЙ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ**

*Бабкина А.В.<sup>1</sup>, Бобров И.П.<sup>1</sup>, Лепилов А.В.<sup>1</sup>, Долгатов А.Ю.<sup>1</sup>, Долгатова Е.С.<sup>1</sup>,  
Корсиков Н.А.<sup>1</sup>, Крючкова Н.Г.<sup>1</sup>, Гулдаева З.Н.<sup>1</sup>, Лушникова Е.Л.<sup>2</sup>, Бакарев М.А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул

<sup>2</sup>ФГБНУ Институт молекулярной патологии и патоморфологии «Федерального  
исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины»,

Новосибирск, [patanat@agmu.ru](mailto:patanat@agmu.ru)

**MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF CLARA CELLS OF  
TERMINAL BRONCHIOLES OF WISTAR RATS IN ACUTE SINGLE DEEP  
IMMERSION HYPOTHERMIA**

*Babkina A.V.<sup>1</sup>, Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Lepilov A.V.<sup>1</sup>, Dolgатов A.Yu.<sup>1</sup>, Dolgatova E.S.<sup>1</sup>,  
Korsikov N.A.<sup>1</sup>, Kryuchkova N.G.<sup>1</sup>, Guldaeva Z.N.<sup>1</sup>, Lushnikova E.L.<sup>2</sup>, Bakarev M.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul

<sup>2</sup>Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology “Federal Research Center for  
Fundamental and Translational Medicine”, Novosibirsk

*Введение.* Клетки Клара (КК) терминальных бронхиол легких являются полифункциональными клетками. Их функции заключаются в секреции компонентов сурфактанта: гликопротеинов, липопротеинов, ферментов принимающих участие в инактивации токсинов, которые поступают из окружающего воздуха, а также белка клеток Клара (CC16).

*Целью* исследования являлось исследование динамики морфологических изменений КК терминальных бронхиол легких крыс Вистар при воздействии однократной глубокой иммерсионной гипотермии (ГИГ) и в постгипотермическом периоде.

*Материалы и методы.* Исследование проведено на самцах крыс линии Вистар, массой 200-240 г (n = 25). Животных (n = 20) подвергали однократной глубокой иммерсионной (водной) гипотермии. ГИГ путем помещения животных в индивидуальных клетках в воду температурой 5°C при температуре окружающей среды 7°C, до достижения

животными ректальной температуры 20-25°C. Время воздействия холодого фактора в среднем составляло 40±5 мин. Животных выводили из эксперимента декапитацией через 1, 2, 7 и 14 дней. Контрольную группу составляли 5 крыс, которых в индивидуальных клетках помещали в воду температурой 30°C, при температуре окружающей среды 22–25°C. Для гистологического исследования кусочки ткани легких в течение 24 часов фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, после чего проводили проводку препаратов с последующей заливкой в парафин и изготавливали срезы толщиной 5-7 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовали при помощи микроскопа Leica DM 750 E200 (Германия) и фотографировали цифровой видеокамерой Leica EC3 (Германия) при увеличении ×1000. Морфометрические измерения КК проводили с помощью морфометрической программы ВидиоТест-Морфология 5.2. В каждой группе исследования исследовали не менее 25-30 клеток. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0.

*Результаты* исследования показали, что в контрольной группе исследования в стенках терминальных бронхиол КК располагались непосредственно на базальной мембране в один ряд. Они располагались над реснитчатыми клетками, имели вытянутую форму и длинные куполообразные выросты в апикальных отделах цитоплазмы, в которых были видны светлые вакуоли различного размера. Площадь КК составила 43,9±1,5 мкм<sup>2</sup>, высота – 14,9±0,6 мкм, ширина – 4,7±0,1 мкм, площадь ядра – 10,8±0,8 мкм<sup>2</sup>. На 1 день эксперимента толщина слизистой оболочки терминальной бронхиолы резко уменьшалась. Реснитчатые клетки и КК приобретали уплощенный вид, округлую форму, апикальные выросты цитоплазмы КК исчезали. Площадь цитоплазмы уменьшалась в 1,6 раз; высота клеток уменьшалась в 3,1 раза; площадь ядра была меньше в 2,5 раза, а ширина возрастала в 1,6 раза. На 2-е сутки эксперимента наблюдали небольшое утолщение слизистой оболочки терминальной бронхиолы. В КК отмечали процессы гиперплазии, были видны единичные митозы. Параметры КК при этом возрастали: высота клеток возрастала в 1,6 раза; площадь ядра увеличивалась в 2,4 раза и площадь цитоплазмы была больше на 10%. Ширина клеток при этом уменьшалась в 1,5 раза. На 7-е сутки эксперимента отмечали дальнейшее утолщение слизистой оболочки. КК начинали вытягиваться и образовывать длинные апикальные выросты цитоплазмы, богатые различного размера светлыми вакуолями. При этом высота КК увеличивалась в 1,7 раз; площадь цитоплазмы возрастала на 14,8%. Ширина клеток уменьшалась на 14%. На 14-е сутки эксперимента морфологическое строение слизистой оболочки терминальных бронхиол было сопоставимо с контрольной группой исследования. КК имели вытянутую форму, с

длинными куполообразными верхушками на апикальном крае. В таких куполообразных образованиях цитоплазмы КК были видны преимущественно крупные вакуоли. Площадь цитоплазмы и площадь ядра КК составили  $38,2 \pm 1,8$  мкм<sup>2</sup> и  $11,7 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup> соответственно. Высота и ширина клеток КК составили  $15,0 \pm 0,4$  мкм и  $4,8 \pm 0,1$  мкм соответственно.

*Заключение.* Таким образом, воздействие непродолжительной острой ГИГ приводило к активации, пролиферации и компенсаторно-приспособительной адаптивной перестройке КК терминальных бронхиол.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ НЕЙРОННОЙ СЕТИ В ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОСАРКОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ**

***Берченко Г.Н., Федосова Н.В.***

*ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр  
травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Москва, [berchenko@cito-bone.ru](mailto:berchenko@cito-bone.ru)*

## **USE OF THE MATHEMATICAL MODEL OF A NEURAL NETWORK IN PATHOLOGICAL PRACTICE FOR DIAGNOSING LOW-GRADE OSTEOSARCOMA**

***Berchenko G.N., Fedosova N.V.***

*N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics,  
Moscow*

*Введение.* Диагностика остеосарком низкой степени злокачественности является сложнейшей проблемой в практической работе врача-патологоанатома. Одним из основных отличительных критериев доброкачественного процесса и остеосаркомы низкой степени злокачественности является наличие патологических митозов в гистологических препаратах. Ввиду слабо выраженного клеточного атипизма и малочисленности патологических митозов в подобных саркомах, визуальный поиск их патологоанатомом может занимать большое количество времени, в связи с чем они часто упускаются, а больным ставится ошибочный диагноз и проводится неправильное лечение.

Использование в медицине цифровых технологий открывает новые возможности в онкоморфологической диагностике. Программные комплексы, способные быстро и точно находить изображения по заданному прототипу, создают возможности для одновременного улучшения, как качества, так и скорости диагностики. Они позволяют избегать типичных ошибок, тем самым повышая шансы на раннюю диагностику

заболевания и успешность лечение пациента. Несмотря на бурное развитие нейронных сетей, их практическое применение в медицинской диагностике встречается крайне редко. В отечественной или зарубежной литературе отсутствуют работы, в которых нейронные сети используются как инструмент для помощи в работе врача-патологоанатома.

*Цель исследования* – создание математической модели нейронной сети для поиска в оцифрованных гистологических изображениях патологических митозов, дающих основание патологоанатому проводить дифференциальную диагностику между остеосаркомами низкой степени злокачественности, доброкачественными опухолями и опухолеподобными процессами.

*Материалы и методы.* Математическая модель, созданная на базе архитектуры нейронной сети MASK-R-CNN, и обученная на коллекции гистологических изображений собранной за 30 лет работы, с высокой точностью находила патологические митозы в гистологических препаратах. Это позволило использовать данную модель в составе программно-аппаратного комплекса для поточного распознавания искомого морфологического признака в отсканированных гистологических препаратах пациентов, обследованных на наличие злокачественных опухолей.

*Результаты исследования.* Для тестирования аппаратно-программного комплекса были использованы гистологические препараты пациентов с диагнозом остеосаркомы низкой степени злокачественности различной локализации, которым ранее, по этим же препаратам, ошибочно диагностировался доброкачественный процесс. Гистологические стекла сканировались, а затем пропускались через программно-аппаратный комплекс, на котором работала модель. В случае обнаружения искомого объекта, опознанного моделью как патологический митоз, модель возвращала координаты находки, что подтверждало диагноз остеосаркомы низкой степени злокачественности.

*Заключение.* Разработанная математическая модель нейронной сети, используемая в составе программно-аппаратного комплекса для поточного распознавания патологических митозов в отсканированных гистологических препаратах, может использоваться как инструмент, помогающий врачу-патологоанатому проводить дифференциальную диагностику доброкачественных процессов и остеосарком низкой степени злокачественности.

Использование цифровых технологий для обработки и анализа гистологических изображений позволяет сократить время и улучшить качество исследования, тем самым повышая шансы на раннюю диагностику заболевания и, как результат, успешность лечения пациента.

**МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НУКЛЕОЛЯРНОГО АППАРАТА  
ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС ВИСТАР ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОДНОКРАТНОЙ  
ГЛУБОКОЙ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ И В  
ПОСТГИПОТЕРМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ**

*Бобров И.П.<sup>1</sup>, Лепилов А.В.<sup>1</sup>, Долгатов А.Ю.<sup>1</sup>, Долгатова Е.С.<sup>1</sup>, Корсигов Н.А.<sup>1</sup>,  
Крючкова Н.Г.<sup>1</sup>, Гулдаева З.Н.<sup>1</sup>, Бабкина А.В.<sup>1</sup>, Лушникова Е.Л.<sup>2</sup>, Бакарев М.А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул

<sup>2</sup> ФГБНУ Институт молекулярной патологии и патоморфологии «Федерального  
исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины»,

Новосибирск, [ig.bobrov2010@yandex.ru](mailto:ig.bobrov2010@yandex.ru)

**MORPHOMETRIC STUDY OF THE NUCLEOLI IN WISTAR RAT  
HEPATOCYTES AFTER SINGLE IMMERSION HYPOTHERMIA  
AND IN POSTHYPOTHERMIA PERIOD**

*Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Lepilov A.V.<sup>1</sup>, Dolgatov A.Yu.<sup>1</sup>, Dolgatova E.S.<sup>1</sup>, Korsikov N.A.<sup>1</sup>,  
Kryuchkova N.G.<sup>1</sup>, Guldaeva Z.N.<sup>1</sup>, Babkina A.V.<sup>1</sup>, Lushnikova E.L.<sup>2</sup>, Bakarev M.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul

<sup>2</sup> Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology “Federal Research Center for  
Fundamental and Translational Medicine”, Novosibirsk

*Введение.* Одним из важнейших свойств ядрышек (ЯО) является их высокая пластичность, которая проявляется в изменении их морфологии, размеров и локализации в ядре в ответ на стрессовые воздействия, а также при компенсаторно-приспособительных процессах и адаптации ткани к неблагоприятным факторам.

*Целью* работы являлся анализ ЯО гепатоцитов крыс Вистар при одноразовой глубокой иммерсионной гипотермии и в постгипотермическом периоде.

*Материалы и методы.* Исследование выполнено на 20 белых крысах линии Wistar. Гипотермию моделировали путем помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в воду температурой 5°C, при температуре окружающей среды 7°C. Критерием прекращения эксперимента было достижение животными ректальной температуры 20-25°C, что соответствовало глубокой степени гипотермии. Время экспозиции было индивидуальным и в среднем составляло 40±5 мин. Животные выводились из эксперимента декапитацией непосредственно сразу после гипотермии, через 2, 7 и 14 суток. Выявление ЯО осуществляли по двухступенчатому методу Daskal Y. et al. (1986) в

нашей модификации (Бобров И.П. и соавт., 2010). При увеличении  $\times 1000$  под масляной иммерсией микроскопа высчитывали число ядрышек, суммарную площадь аргирофильных гранул (AgNORs) на 1 ядро, площадь одного ЯО и ядрышко-ядерное соотношение (Ядр/яд) в относительных единицах (отн. ед.). Морфометрию проводили с помощью аппаратно-программного комплекса состоящего из персонального компьютера, микроскопа Leica DM 750 (Германия), цифровой камеры Leica EC3 (Германия) и программного обеспечения ВидиоТест-Морфология 5.2. У каждого животного исследовали по 25-30 ядер гепатоцитов. Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 10.0.

*Результаты* проведенного исследования показали, что при серебрении гистологических срезов печени экспериментальных животных ЯО четко выявлялись в виде черных гранул (AgNORs) на желтоватом фоне нуклеоплазмы. Непосредственно после гипотермии среднее число AgNORs составило  $1,2 \pm 0,1$  на 1 ядро. Средняя площадь AgNORs составила  $2,7 \pm 0,2$  мкм<sup>2</sup> на 1 ядро. Средняя площадь 1 AgNORs составила  $2,1 \pm 0,1$  мкм<sup>2</sup>. Ядр/яд соотношение составило  $0,11 \pm 0,01$  отн. ед. Через 2 суток после проведения гипотермии среднее число AgNORs составило  $2,35 \pm 0,1$  на 1 ядро. Средняя площадь AgNORs составила  $5,6 \pm 0,2$  мкм<sup>2</sup> на 1 ядро. Средняя площадь 1 AgNORs составила  $2,2 \pm 0,1$  мкм<sup>2</sup>. Ядр/яд соотношение составило  $0,15 \pm 0,004$  отн. ед. Через 7 суток после проведения гипотермии среднее число AgNORs составило  $3,4 \pm 0,1$  на 1 ядро. Средняя площадь AgNORs составила  $8,7 \pm 0,2$  мкм<sup>2</sup> на 1 ядро. Средняя площадь 1 AgNORs составила  $2,6 \pm 0,1$  мкм<sup>2</sup>. Ядр/яд соотношение составило  $0,16 \pm 0,004$  отн. ед. Через 14 суток после гипотермии среднее число AgNORs составило  $2,0 \pm 0,1$  на 1 ядро. Средняя площадь AgNORs составила  $4,2 \pm 0,2$  мкм<sup>2</sup> на 1 ядро. Средняя площадь 1 AgNORs составила  $2,1 \pm 0,1$  мкм<sup>2</sup>. Ядр/яд соотношение составило  $0,11 \pm 0,004$  отн. ед.

*Заключение.* Таким образом, холодовой стресс оказывал выраженное воздействие на активность ЯО клеток печени. Непосредственно сразу после воздействия гипотермии отмечали значительное снижение морфофункциональной активности нуклеолярного аппарата, что может быть связано с повреждающим воздействием холодового фактора. На 2-ой день эксперимента отмечали возрастание активности нуклеол и образование новых ядрышек, что может быть обусловлено активизацией компенсаторно-приспособительных процессов. На 7-ой день количественные и морфометрические параметры ЯО были наиболее высоки, и это сопровождалось гипертрофией ядрышек, что свидетельствовало о процессах адаптации гепатоцитов, и на 14-ый день эксперимента морфология ЯО приходила к норме. Таким образом, при холодовом воздействии ядрышковый аппарат клеток печени подвергался повреждению, а компенсаторно-приспособительные процессы,

происходящие в постгипотермическом периоде, сопровождались амплификацией и гипертрофией нуклеол, что приводило к нормализации рибосомного синтеза и регенерации гепатоцитов.

## **ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАЦИИ РАНЫ КОЖИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ СЕКРЕТОМА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ЦИТОКИНОВ)**

*Борхунова Е.Н., Ярыгина Е.И., Довгий А.И.*

*ФГБОУ ВО Московская государственная академия ветеринарной медицины и*

*биотехнологии – МВА им. К.И.Скрябина, Москва, [borhunova@mail.ru](mailto:borhunova@mail.ru)*

*ООО Т-ХЕЛПЕР КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, Москва*

## **FEATURES OF SKIN WOUND REPAIR UNDER CONDITIONS OF STEM CELL SECRETOME (CYTOKINES) APPLICATION**

*Borkhunova E.N., Yarygina E.I., Dovgii A.I.*

*K.I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology, Moscow*

*T-Helper Cell Technologies, LLC, Moscow*

*Введение.* В настоящее время большое научно-практическое значение имеет изучение эффектов секретомов – препаратов регенеративной медицины, содержащих про- и противовоспалительные цитокины и не имеющих в своем составе клеток. Немногочисленные сведения об их эффективности (Mirabella T. et al., 2011; Yi T. et al., 2012; Борхунова Е.Н. и др., 2021) показывают не только возможные перспективы практического применения секретомов, но и необходимость детальных исследований их эффектов как *in vitro*, так и *in vivo*.

*Цель исследования* – представить результаты изучения действия секретомы МСК на закрытие монослоя клеток и на заживление кожной раны.

*Материал и методы.* В работе использован секретом ствольных клеток, в составе которого имеются такие цитокины, как VEGF, GRO/KC, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, IL-6, MCP-1, IFN- $\gamma$ , IP-10, IL-10. Опыт *in vitro* проведен для определения влияния секретомы на скорость восстановления монослоя (использован монослой эпителиоподобных клеток почки новорожденных мышей) после нанесения дефекта стерильной спицей. После повреждения в контрольный образец добавляли культуральную среду, а в опытный – еще и 2 мл секретомы и в течение суток наблюдали за восстановлением монослоя. В опыте *in vivo* морским свинкам в области бедра с двух сторон формировали кожную рану

площадью  $2,5 \text{ см}^2$ , в контрольной группе заживление происходило самопроизвольно, в опытной – под влиянием секретома, который применяли в виде капель 3 раза в день в течение 2-х дней. Исследования с помощью методов клинического осмотра, планиметрии, световой микроскопии и микроморфометрии проводили через 7,14 и 30 суток после операции.

*Результаты и обсуждение.* Исследования *in vitro* показали, что дефект монослоя (ширина  $149 \pm 15,7 \text{ мкм}$ ) в опытном образце под влиянием секретома восстанавливался через 24 ч., в контроле в этот срок наблюдали уменьшение ширины дефекта до  $61,3 \pm 7,41 \text{ мкм}$ .

При исследованиях *in vivo* установлены отличия планиметрических показателей заживающей поверхности. Так, в опытной группе к 7-м суткам площадь раны сокращалась на 50%, в то время как в контрольной – лишь на 30%. Площадь рубцово-измененной кожи на 14-е сутки составила в опыте 26%, в контроле – 44% от площади исходной раны, а на 30-е сутки этот показатель составил в контроле 12%, а в опыте – 24%. Макроскопически при этом в контроле наблюдали втянутый рубец, тогда как в опытной группе поверхность регенерата была ровной, и большая его часть имела внешнее сходство с окружающей кожей.

При гистологических исследованиях показано, что на 7 сутки грануляционная ткань, заполняющая дефект, более васкуляризована и богата фибробластами в опытной группе по сравнению с контрольной. Это может быть связано с влиянием факторов роста фибробластов и эндотелия, которые содержатся в секретоме. Более активное формирование грануляций приводит и к более раннему началу их созревания и формированию фиброзной ткани. Признаки этого отчетливо проявляются к 14-м суткам эксперимента. Так, в области заживления отмечали иное, чем в контроле, соотношение тканей: площадь рубцовых изменений была значительно меньше, а область заживления, подвергшаяся ремоделированию, – существенно больше, чем в контрольной группе. При этом фиброархитектоника фиброзной ткани нетипична для рубца: она разнонаправлена, в то время как обычно для рубца характерно взаимопараллельное расположение коллагеновых конструкций. Это свидетельствует о более раннем ремоделировании регенерата в опытной группе. В результате к 30-м суткам опыта в области заживления определялась незначительная область, сформированная рубцовой тканью; большая часть регенерата имеет черты сходства с окружающей кожей.

*Заключение.* Таким образом, полученные данные свидетельствуют о стимулирующем действии секретома на восстановление эпителиального пласта *in vitro*, что удачно коррелирует с более активной эпителизацией кожной раны *in vivo*. Результаты

макроскопических, микроскопических, планиметрических и микроморфометрических исследований убедительно показывают, что секретом оказывает стимулирующее действие на формирование и ремоделирование регенерата и направляет регенерацию по пути реституции.

**СООТНОШЕНИЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА ИНСУЛИН-СИНТЕЗИРУЮЩИХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ**

***Булавинцева Т.С., Юшков Б.Г., Данилова И.Г.***

*ИИФ УрО РАН «Институт иммунологии и физиологии», Екатеринбург,*

*[bulavincevat@gmail.com](mailto:bulavincevat@gmail.com)*

**RATIO OF PROLIFERATION AND APOPTOSIS OF INSULIN-SYNTHESIZING PANCREAS CELLS UNDER CHRONIC HYPERGLYCEMIA**

***Bulavintseva T.S., Yushkov B.G., Danilova I.G.***

*IIP UB RAS, Yekaterinburg*

*Введение.* Инсулинозависимый сахарный диабет – это тяжелое хроническое заболевание, связанное с высоким уровнем глюкозы в периферической крови, вызванным прогрессирующей деструкцией инсулин-синтезирующих клеток (ИСК) поджелудочной железы (Балаболкин., 1998). ИСК поджелудочной железы представлены главным образом в панкреатических островках, а также в виде одиночных ИСК и их агрегатов (до 5-ти клеток). Данные клетки отличаются по пролиферативной и секреторной активности, а также по характеристикам их микроокружения. Вместе с этим, рядом авторов вне островковые ИСК рассматриваются в качестве источника репаративных процессов в условиях патологии.

*Целью исследования* было выявить особенности изменения морфофункциональных характеристик, а также соотношение процессов пролиферации и апоптоза ИСК различной локализации в условиях хронической гипергликемии.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на половозрелых (3 месяца) самцах крыс Вистар, разделенных на три группы: интактные, хроническая гипергликемия длительностью 30 и 60 суток. Хроническая гипергликемия моделировалась путем трехкратного введения аллоксана в общей дозе 30 мг/100г общего веса (Медведева и др., 2012). Гистологические препараты поджелудочной железы окрашивали

иммуногистохимическим методом с использованием антител к инсулину, маркеру пролиферации Ki-67 и проводили выявление фрагментации ДНК методом TUNEL. В ходе морфометрического исследования в 1 мм<sup>2</sup> паренхимы поджелудочной железы подсчитывали общее количество ИСК, количество ИСК, локализованных в панкреатических островках, агломератах и в виде одиночных ИСК, в составе ацинарного эпителия или в перидуктальной области. Также определяли относительное количество пролиферирующих (insulin<sup>+</sup>Ki-67<sup>+</sup>insulin<sup>+</sup>) и вступивших в апоптоз (TUNEL<sup>+</sup>insulin<sup>+</sup>) ИСК.

*Результаты.* На 30-е сутки после введения аллоксана в крови крыс отмечаются прогрессирующее снижение концентрации инсулина, рост уровня глюкозы и доли гликозилированного гемоглобина на протяжении всего срока наблюдения, что свидетельствует о развитии хронической гипергликемии.

На 30-е сутки в поджелудочной железе на фоне двухкратного снижения количества островковых ИСК и клеток агломератов наблюдается рост содержания одиночных ИСК в перидуктальной области. Снижается уровень синтетической активности островковых ИСК, увеличивается у ИСК агломератов, а у одиночных клеток сохраняется на уровне интактных животных. Доля пролиферирующих ИСК панкреатического островка увеличивается, в то время как во вне островковой части Ki-67 позитивные ИСК не выявляются. Отмечается выраженный рост уровня апоптоза ИСК, локализованных в панкреатических островках, агломератах и в виде одиночных клеток в ацинусах, в перидуктальной области TUNEL позитивные ИСК не определяются.

На 60-ые сутки отмечается дальнейшее снижение количества островковых ИСК, при этом содержание ИСК агломератов увеличивается до уровня интактных животных, количество одиночных ИСК сохраняется на уровне предыдущего срока наблюдения. Пролиферативная активность ИСК различной локализации также сохраняется на уровне 30-х суток наблюдения. Выявляется значительный рост уровня апоптоза ИСК панкреатического островка и одиночно расположенных в перидуктальной области, в то время как в агломератах отмечается его снижение. Содержание инсулина в ИСК различной локализации остается на уровне предыдущего срока наблюдения.

*Заключение.* Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что наибольшим деструктивным изменениям в условиях хронической гипергликемии подвержены ИСК панкреатических островков, в то время как одиночные ИСК перидуктальной области демонстрируют значительную устойчивость к токсическому действию гипергликемии. Помимо дегенеративных процессов в условиях патологии отмечается включение механизмов компенсации. Значительное увеличение количества одиночных ИСК в перидуктальной области, где локализованы клетки-предшественники

(Merkwitz.Atal., 2013), свидетельствует об активации их дифференцировки, а сохранение содержания одиночных ИСК ацинусов на фоне высокого уровня их апоптоза – об активации процесса трансдифференцировки ациноцитов в ИСК. Однако необходимо отметить, что данные компенсаторные изменения являются недостаточными, о чем свидетельствует прогрессирующее снижение концентрации инсулина, рост уровня глюкозы в периферической крови; уменьшение общего количества ИСК и их пролиферативной активности.

**ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ДЕАЦЕТИЛАЗ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ  
МЕТАБОЛИЗМ КАК МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК  
ПОЧКИ**

***Буян М.И.<sup>1</sup>, Андрианова Н.В.<sup>2</sup>, Попков В.А.<sup>2,3</sup>, Буян А.И.<sup>1,4</sup>, Бабенко В.А.<sup>2,3</sup>,  
Зоров Д.Б.<sup>2,3</sup>, Плотников Е.Ю.<sup>2,3</sup>***

<sup>1</sup>*Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ имени М.В. Ломоносова,  
Москва*

<sup>2</sup>*НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского  
МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва*

<sup>3</sup>*Национальный исследовательский центр Акушерства, гинекологии и  
перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва*

<sup>4</sup>*Институт белка РАН, Учреждение Российской академии наук, Пушкино  
[marinanenart@gmail.com](mailto:marinanenart@gmail.com)*

**EFFECT OF DEACETYLASE INHIBITORS ON ENERGY METABOLISM AS A  
MECHANISM OF KIDNEY CELL PROLIFERATION ACTIVATION**

***Buyan M.I.<sup>1</sup>, Andrianova N.V.<sup>2</sup>, Popkov V.A.<sup>2,3</sup>, Buyan A.I.<sup>1,4</sup>, Babenko V.A.<sup>2,3</sup>,  
Zorov D.B.<sup>2,3</sup>, Plotnikov E.Y.<sup>2,3</sup>***

<sup>1</sup>*Faculty of bioengineering and bioinformatics, Lomonosov Moscow State University,  
Moscow*

<sup>2</sup>*A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State  
University, Moscow*

<sup>3</sup>*V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and  
Perinatology, Moscow*

<sup>4</sup>*Institute of Protein Research, Russian Academy of Sciences, Pushchino*

*Введение.* В настоящее время ведется активная разработка методов, способных увеличивать пролиферативные процессы и тем самым ускорять регенерацию ткани, в том числе почечной, после повреждения. Большое влияние на пролиферацию клеток оказывает статус ацетилирования гистонов и некоторых других белков, что обуславливает выбор деацетилаз в качестве молекулярной мишени для разработки регенеративных технологий. Ингибиторы деацетилаз являются низкомолекулярными веществами, исходно разрабатывавшимися как противоопухолевые препараты. Хотя на опухоли ингибиторы деацетилаз оказывают цитотоксический эффект, в ряде исследований показано, что при действии на нормальные дифференцированные клетки данные вещества, наоборот,

стимулируют пролиферацию. Механизмы, лежащие в основе принципиального различия влияния ингибиторов деацетилаз на опухолевые и нормальные клетки, до сих пор неизвестны.

В связи с этим *целью* данной работы было проанализировать различия в энергетическом метаболизме и трансмембранном потенциале митохондрий в клетках первичной культуры эпителия почечных канальцев (ЭПК) и культуры карциномы почки после инкубации их с ингибиторами деацетилаз.

*Материалы и методы.* Первичную культуру ЭПК получали из почек молодых мышей, клетки подвергали воздействиям на 4-7 день роста в культуре. Кроме того, параллельно были проведены эксперименты на культуре карциномы почки человека линии 769-р (любезно предоставлены Институтом молекулярной медицины Сеченовского университета). Для анализа жизнеспособности культуры ЭПК и линии 769-р был проведен МТТ-тест после инкубации клеток с ингибитором деацетилаз фенилтиобутиратом (РТВА) в диапазоне концентраций от 10 нМ до 10 мМ. Изменение динамики роста клеток культуры ЭПК и линии 769-р после инкубации с РТВА было исследовано с помощью прибора iCelligence. Для оценки изменения трансмембранного потенциала митохондрий культуры ЭПК и линии 769-р после инкубации с РТВА клетки были окрашены митохондриальным зондом TMRE и проанализированы на инвертированном конфокальном микроскопе LSM 710. Оценка изменений гликолиза и дыхания после инкубации клеток с РТВА была проведена с помощью прибора Seahorse XF HS MiniAnalyzer.

*Результаты.* Было выявлено увеличение пролиферативной активности ЭПК и линии 769-р после инкубации с РТВА. Окрашивание клеток митохондриальным зондом TMRE показало, что в культуре ЭПК происходит снижение митохондриального потенциала после 24-часовой инкубации с РТВА, тогда как в линии 769-р наблюдалось увеличение флуоресценции TMRE после инкубации с теми же концентрациями РТВА. Оценка энергетического метаболизма клеток после инкубации с РТВА выявила падение значений параметров, отражающих активность окислительного фосфорилирования, как в культуре ЭПК, так и в клетках линии 769-р. Параметры гликолиза в культуре ЭПК снижались, тогда как в линии 769-р, наоборот, увеличивались после инкубации с РТВА по сравнению с контрольными группами.

*Заключение.* Данное исследование показывает, что ингибитор деацетилаз РТВА увеличивает жизнеспособность и скорость пролиферации культур почечных клеток. Эффект РТВА может быть связан с изменением функционирования митохондрий и

параметров энергетического метаболизма. Дальнейшие исследования в данном направлении могут лечь в основу терапии почек после повреждения, основанной на улучшении регенерации.

Работа поддержана грантом РФФ 21-75-30009.

**СОСТОЯНИЕ РЕПЛИКАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ЭКОНИШ  
*OPISTHORCHIS FELINEUS* И ДИСТАНТНЫЙ ЭФФЕКТ ПАРАЗИТОВ**

**Бычков В.Г.<sup>1</sup>, Вихарева Л.В.<sup>1</sup>, Чернов И.А.<sup>1</sup>, Урузбаев Р.М.<sup>1</sup>, Хадиева Е.Д.<sup>2</sup>,  
Лазарев С.Д.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup>БУ ВО ХМАО–Югры «Ханты–Мансийская государственная медицинская академия», [raproerk@mail.ru](mailto:raproerk@mail.ru)

**THE STATE OF THE REPLICATIVE POTENTIAL OF THE ECONICHES OF  
*OPISTHORCHIS FELINEUS* AND THE DISTANT EFFECT OF PARASITES**

**Bychkov V.G.<sup>1</sup>, Vikhareva L.V.<sup>1</sup>, Chernov I.A.<sup>1</sup>, Uruzbaev R.M.<sup>1</sup>, Khadieva E.D.<sup>2</sup>,  
Lazarev S.D.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University

<sup>2</sup>Khanty–Mansiysk State Medical Academy

*Введение.* Описотрхоз – паразитарное заболевание человека и плотоядных животных; в гиперэндемичном очаге вследствие многочисленных повторных заражений гельминтоз приобретает суперинвазионную форму (СО) и относится к болезням пролиферации.

*Цель исследования* – выявить пролиферативные эффекты описотрхиса кошачьего на региональные стволовые клетки (СК) в эконишах и других органах.

*Материалы и методы.* Модель СО создавали у половозрелых сирийских хомяков (n = 280) массой 98,0–110,0 г. Метациркурии *O. felineus*, 50 личинок вводили в желудок; повторные инвазии производили на 16, 32 сут. после первичного заражения. Животных умерщвляли на 1, 3, 7, 16, 60, 120, 240 сут. после первичного заражения под эфирным наркозом. Препараты печени, поджелудочной железы, почек окрашивали гематоксилином Майера и эозином, по Ван Гизону, Слинченко, Самсонову, альциановым синим, реактивом Шиффа по Мак Манусу. Иммуноцитохимические реакции проводили с антителами к рецепторам белков CD31, CD34, Oct 4, CD117, цитокератинам 7, 17 19, хромогранину А, инсулину по рекомендациям фирм-изготовителей.

*Результаты и обсуждение.* С 1 сут. эксперимента наблюдается пролиферация CD31-позитивных клеток: строма печени –  $98,03 \pm 5,31$ , периваскулярном пространстве –  $12,8 \pm 0,45$  и почках (строма) –  $14,55 \pm 5,05$ , в клубочках –  $10,8 \pm 0,45$  в поле зрения, при  $\times 400$ . В строме печени, особенно в перипортальной зоне, при СО выявлено  $98,99 \pm 5,15$  CD34-позитивных клеток в поле зрения, при  $\times 400$ , Oct 4, -  $63,4 \pm 7,04$ , CD117 –  $90,4 \pm 5,47$  позитивных клеток. Наименьшие показатели отмечены в строме почек (CD34 –  $17,8 \pm 5,87$ ; Oct 4 –  $39,5 \pm 16,19$ ; CD117 –  $19,97 \pm 7,93$ ). К 16 сут. эксперимента определяли индекс площади пролиферации прогениторных клеток: печень –  $0,22 \pm 0,07$ ; поджелудочная железа –  $0,13 \pm 0,01$ ; почки –  $0,09 \pm 0,02$ . Пролиферация элементов холангиоцеллюлярного (ХЦД) и гепатоцеллюлярного (ГЦД) дифферонов формируют 2 субпопуляции паренхимы печени: билиарные структуры и печеночные балки – они тканеспецифичны, но в них не сформирована органная специфичность: новообразованные балки – не формируют дольки печени. В печени к 16 сут. четко определяется дифференцировка прогениторных клеток по нескольким дифферонам: сосуdistоэндотелиальный, холангиоцеллюлярный, гепатоцеллюлярный, фибропластический и гемопозитический. Формирование сосудов опережает становление паренхимы печени; пролиферация элементов ХЦД преобладает в слизистой оболочке протоков и в перипортальной зоне.

Пролиферирующие СК поджелудочной железы в точке бифуркации продолжают дифференцировку в виде двух дифферонов: экзокринный вариант (эпителий) и эндокринный тренд. Выявлено 3 типа островков эндокриноцитов: обычные, гиперплазированные и новообразованные, последние состоят из эндокриноцитов, в составе последних имеются  $\beta$ -клетки, синтезирующие инсулин, эти структуры превышают островки Лангерганса по площади в 2–2,3 раза, они неправильной формы, хаотично расположены в органе в виде 5–7 скоплений из эндокриноцитов. Новообразованные эндокриноцитарные скопления мы назвали островками Каннаями.

*Заключение.* *Opisthorchis felineus* инициирует пролиферацию и дифференцировку СК экониш (печень, поджелудочная железа) и почек, где паразиты не вегетируют. Инициатором пролиферации является секретом, глобулиноподобный пептид, выделяемый паразитом, универсальный экскреторно-секреторный продукт описторхисов (М.Ю. Пахарукова, 2016).

## ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗУБЧАТЫХ ПОРАЖЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

**Вандышева Р.А., Михалева Л.М.**

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,*

*rosiyanka@mail.ru*

## IMMUNOPHENOTYPICAL CHARACTERICS OF SERRATED LESIONS OF THE COLON

**Vandyшева R.A., Mikhaleva L.M.**

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* Зубчатые поражения толстой кишки (ЗП) обладают особенными иммунофенотипическими характеристиками: имеют черты как толстокишечной, так и желудочной дифференцировки. В нормальной слизистой оболочке толстой кишки отсутствует экспрессия желудочных маркеров MUC5AC и MUC6, которая отмечается в гиперпластических полипах (ГП), сидячих зубчатых поражениях (СЗП) и традиционных зубчатых аденомах (ТЗА) толстой кишки. При этом выраженность экспрессия MUC2, CK20 и Ki67 зависит преимущественно от типа ЗП.

*Целью* работы явилось определение иммунофенотипических особенностей типов зубчатых поражений толстой кишки.

*Материалы и методы.* Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования было отобрано 69 наблюдений ЗП толстой кишки: СЗП — 26, ГП — 26, ТЗА — 17. Были изготовлены срезы толщиной 3-4 мкм, которые помещали на высокоадгезивные стекла и высушивали в термостате при температуре 70С в течение 2 часов. ИГХ панель включала антитела к CK20 (Leica, UK), Ki67 (30-9, Ventana, USA), MUC2 (клон MRQ-18, CELL MARQUE, USA), MUC5AC (клон MRQ-19, CELL MARQUE, USA) и MUC6 (клон MRQ – 20, CELL MARQUE, USA). В качестве системы детекции применяли «BondPolymerRefineDetection [DS9800]», в качестве хромогена – диаминобензидин. Реакции проводили с помощью автоматического иммуногистостейнера Leica Bond-maX (Germany) и VentanaBeuch Mark Ultra (USA). Интерпретацию ИГХ исследования с указанными антителами проводили по двум критериям: а) количественным – путем подсчета количества окрашенных опухолевых клеток на 100 клеток в 10 полях зрения (×400);б) полуколичественным - интенсивность экспрессии антител в опухолевых клетках оценивали по балльной шкале от 0 до 3.

*Результаты.* В ходе нашего исследования мы выявили выраженную экспрессию с маркерами СК20 и MUC2 во всех типах ЗП. Маркер СК20 экспрессировался вдоль длины крипты, кроме основания во всех наблюдениях ГП и СЗП, в ТЗА экспрессировался на всем протяжении крипты. В 100% ГП и в 84,6% СЗП была выявлена выраженная экспрессия MUC2 вдоль всей длины крипты, кроме основания. В ТЗА отмечалась преимущественно умеренная экспрессия (58,8%) на протяжении всей длины крипты и в эктопированных участках. При сравнении корреляции экспрессии маркеров было определено, что с усилением экспрессии СК20 усиливалась экспрессия MUC2 ( $p < 0,05$ ,  $p = 0,001$ , Spearman  $R = 0,67$ ).

При исследовании реакции с маркерами желудочного типа было выявлено, что MUC6 типа экспрессируется только в дилатированном основании СЗП в 76,9%, в то время как в ГП и ТЗА не было выявлено экспрессии. Что касается MUC5AC, он был выявлен во всех типах. Умеренно выраженная экспрессия с MUC5AC выявлялась менее чем в 50% наблюдений ГП и в 30,8% СЗП. Уровень экспрессии и количество окрашенных клеток MUC5AC был статистически значимо ниже в ГП, по сравнению с СЗП и ТЗА ( $p < 0,001$ ). Однако большинство СЗП (53,8%), особенно с признаками дисплазии, характеризовались ярко выраженной реакцией с маркером MUC5AC, которая определялась более чем в 50% клеток. В ТЗА диагностировалась преимущественно умеренно выраженная реакция, которая затрагивала более 50% клеток и была характерна для наблюдений с признаками дисплазии и малигнизации. Наличие дисплазии как низкой, так и высокой степени сочеталось с усилением экспрессии MUC5AC для всех типов ЗП ( $p = 0,03$ , Spearman  $R = 0,38$ ).

Зоны пролиферативной активности отличны во всех типах ЗП толстой кишки. В ГП – она симметричная, но увеличена и распространяется на среднюю треть крипты. При оценке индекса пролиферативной активности с маркером Ki67, среднее значение для ГП составило 34,4%. СЗП и ТЗА имели признаки дисплазии низкой и высокой степени, в зависимости от наличия диспластических изменений изменялся индекс. Для СЗП без дисплазии индекс пролиферативной активности Ki67 в среднем был равен 35,1%, а при наличии дисплазии – среднее значение было увеличено и составило 56,3%. ТЗА имеют увеличенную зону пролиферации и значение индекса находилось в диапазоне от 40% до 91%, в зависимости от наличия и степени дисплазии, среднее значение составило 76,3%.

*Заключение.* ЗП толстой кишки в зависимости от их типа обладают уникальным иммунофенотипом: признаками толстокишечной дифференцировки (выраженная экспрессия более 50% всех клеток маркеров MUC2 и СК20), так и желудочной

дифференцировки (появление экспрессии MUC5AC и MUC6). Экспрессия MUC6 характерна только для СЗП толстой кишки.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ  
ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО,  
ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

*А.В. Виноградов, С.В. Сазонов*

*ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»*

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава*

*России, Екатеринбург*

*ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург,*

*[vinogradov-av@ya.ru](mailto:vinogradov-av@ya.ru)*

**COMPARATIVE ANALYSIS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA  
MORPHOLOGICAL VARIANTS IN YOUNG ADULTS, ELDERLY AND SENILE  
PATIENTS**

*A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov*

*Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1*

*Ural State Medical University, Ekaterinburg*

*Institute of medical cell technologies, Ekaterinburg*

*Введение.* Известно, что некоторые соматические мутации и полиморфизмы генов, участвующих в онкогенезе, могут выявляться в лейкоцитах периферической крови здоровых взрослых без признаков развития злокачественного новообразования кроветворной ткани. При этом лишь у незначительной части наблюдаемых могут развиваться злокачественные опухоли кроветворной ткани, хотя риск их возникновения многократно увеличивается по сравнению с общепопуляционным. При этом более 10,0% клинически здоровых людей в возрасте старше 70 лет имеют, по крайней мере, одну соматическую мутацию в генах, ассоциированных с онкогенезом лейкозов. Соответственно, острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) могут иметь генетические и патоморфологические различия в зависимости от возраста пациентов, что не нашло достаточного отражения в доступной нам литературе.

*Цель* – определить возрастную динамику морфологических подтипов острых миелоидных лейкозов у взрослых пациентов.

*Материалы и методы.* Исследуемая группа состояла из 86 пациентов, в том числе 34 в возрасте от 15 до 45 лет, 52 в возрасте 60 лет и старше, с впервые выявленным ОМЛ. Больные острым промиелоцитарным лейкозом в исследование не включались. Диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями ВОЗ и критериями FAB-классификации. Во всех случаях проводили морфологическую верификацию, включая цитологические, цитохимические исследования и иммунофенотипирование аспирата костного мозга. Статистический анализ проводили с использованием точного критерия Фишера (F) и критерия  $\chi^2$ .

*Результаты.* Преобладающим морфологическим вариантом ОМЛ в исследуемой группе по FAB-классификации был М2 – 42 случая (48,8%), значительно реже определялся подтип М4 – 22 (25,6%). Частота прочих морфологических вариантов не превышала 10%: М1 – 8,1% (n=7), М0 – 4,7% (n=4), М5 и М6 – по 3,5% (n=3) каждый, М4эо – 2,3% (n=2). Среди прочих вариантов – бластная плазмацитоидная дендрито-клеточная опухоль, острый миелофиброз и острый гибридный лейкоз – по 1 наблюдению (1,2%).

Проведен анализ возрастной динамики морфологических подтипов острых миелоидных лейкозов у взрослых пациентов. Установлено, что у больных пожилого и старческого возраста отмечается тенденция к увеличению доли острых миелобластных лейкозов М1 и М2 по FAB. Их доля у больных молодого возраста составляла 47,1%, а в возрасте 60 лет и старше – 63,5%, при статистическом анализе достоверности различий критерий  $\chi^2=2,26$ ,  $p=0,13$ . Частота острых миелоидных лейкозов с моноцитарной дифференцировкой (М4, М4эо и М5 по FAB), напротив, имела статистически значимую тенденцию к снижению с увеличением возраста ( $\chi^2=4,23$ ,  $p=0,04$ ). В подгруппе больных моложе 45 лет она составляла 44,1%, в возрасте 60 лет и старше – 23,1%. Также обращает на себя внимание, что морфологический вариант М6 по FAB определялся только в группе больных 60 лет и старше, тогда как у больных молодого возраста таких случаев выявлено не было, хотя статистически указанная тенденция не подтверждалась из-за ограниченного объема выборки.

Ранее нами было установлено, что частоты специфических хромосомных aberrаций, а также инсерций в экзоне 12 гена *NPM1* статистически значимо снижаются с возрастом (Виноградов А.В. и соавт., 2019). Напротив, частота мутаций в протоонкогене *TP53* (главным образом – в экзонах, содержащих кодирующие последовательности ДНК-связывающего домена белка) с возрастом увеличивалась. При этом известно, что с наибольшей частотой инсерции в экзоне 12 гена *NPM1* определяются в подгруппах ОМЛ М4 и М5 (Arber D.A. et al., 2014), а мутации в гене *TP53*, напротив, ассоциировались с

морфологическим вариантом М2 по FAB (Виноградов А.В. и соавт., 2019). Следовательно, возрастная динамика морфологических вариантов ОМЛ коррелировала с изменениями мутационного спектра генетических аномалий, выявляемых у взрослых больных разных возрастных групп.

*Заключение.* Выявлены статистически значимые возрастные различия в распределении частот морфологических вариантов ОМЛ у взрослых пациентов, коррелирующие с возрастной динамикой их мутационного профиля. Для уточнения указанных различий необходимы дополнительные исследования на более крупной выборке случайных пациентов.

## **ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОМ РЕФЕРЕНС-ЦЕНТРЕ**

*Воробьева Н.Н.<sup>1,2</sup>, Самойлова С.И.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова»

<sup>2</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва,

[Vorobyova-N@yandex.ru](mailto:Vorobyova-N@yandex.ru)

## **POSSIBILITIES OF DIGITAL TECHNOLOGIES IN THE PATHOLOGY REFERENCE CENTER**

*Vorobyova N.<sup>1,2</sup>, Samoylova S.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow

*Введение.* Основными задачами патологоанатомического референс-центра (ПРЦ) являются – экспертная оценка качества патологоанатомических исследований с последующим анализом диагностических ошибок и дефектов оказания медицинской помощи, консультативно-методическая и научно-образовательная деятельность. Структура «РЖД-Медицина» представлена разветвленной сетью многопрофильных лечебно-профилактических учреждений в субъектах РФ. Для полноценного информационного взаимодействия между структурными подразделениями и оптимизации технологического и диагностического процесса, с целью улучшения качества и стандартизации патологоанатомических исследований, возникла необходимость внедрения инновационных цифровых технологий (ЦТ) в практическую деятельность ПРЦ.

*Цель исследования* – продемонстрировать текущий опыт внедрения ЦТ в ПРЦ.

*Материалы и методы.* В ПРЦ осуществляются гистологические, цитологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования. С учетом рабочих процессов поэтапно создан единый цифровой контур между медицинской и лабораторной информационной системой, диагностическим модулем с цифровой системой визуализации слайдов и анализом изображений сканированных препаратов (Digital Pathology). Последовательный технологический процесс полностью автоматизирован. Эргономичные рабочие места лабораторной зоны дополнительно оснащены планшетом и сканером штрих-кодов. Макросъемка объектов и сканирование микропрепаратов является неотъемлемой частью производственного процесса и проводится в 100% случаев. Одновременно применяется аналоговая микроскопия для адаптации врачей к новым условиям диагностического процесса.

*Результаты и обсуждение.* Внедрение ЦТ приводит к изменению традиционного рабочего процесса, перераспределению и введению новых функций для персонала центра с четким определением задач по компетенциям на основе стандартных операционных процедур. Правильная организация рабочего пространства лаборатории и максимальная автоматизация технологического процесса повышает эффективность работы и приводит к стандартизации качества гистологических препаратов, сокращению временных затрат на рутинные процедуры, снижению трудоемкости исследований. Важно отметить, что стандартизация пробоподготовки образцов, необходимая для получения качественных цифровых слайдов, и применение цифровых стандартных протоколов макро- и микроскопического исследования, позволяют улучшить диагностическую точность и скорость исследования. Одновременное применение аналоговой микроскопии на начальном этапе внедрения позволяет выявить трудности и потенциальные риски диагностики в условиях новой модальности рабочего процесса. Достоверная оценка точности и эффективности цифрового диагностического процесса нуждается в проведении дополнительных статистических исследований по мере накопления опыта работы.

Отмечены следующие преимущества цифрового процесса для ПРЦ: стандартизация и контроль этапности технологического процесса в условиях высокой и постоянно меняющейся поточности исследований, доступность диагностической информации и цифровых архивов изображений, их систематизация, анализ и управление данными, в частности, при разработке программных продуктов с применением методов машинного обучения. Имеется возможность удаленного доступа к исследованию, в том числе, при оперативном предоставлении/получении «второго мнения», междисциплинарном

консилиуме, образовательных и организационно-методических мероприятиях. Однако при развертывании цифровых систем необходимо учитывать, что возникающие технические проблемы и технологические ошибки могут привести к увеличению времени исследования и искажению его результатов, дополнительному пересмотру стеклопрепаратов. Периодическая модернизация и обслуживание системы приводят к дополнительным финансовым затратам.

*Заключение.* Таким образом, необходимость и обоснованность внедрения ЦТ диктуется потребностями и возможностями учреждения. Для обеспечения эффективного диагностического процесса требуются гибкие цифровые решения с полностью интегрированной системой управления, возможностью встраивания в текущие постоянно меняющиеся рабочие процессы. Применение ЦТ при проведении патологоанатомических исследований нуждается в дальнейшем совершенствовании и контроле их качества, чтобы минимизировать потенциальные риски, связанные с применением новой методики.

## **РОЛЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСОВ В КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМАХ СИМПАТИЧЕСКОГО ГАНГЛИЯ**

**Гореликов П.Л.**

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва*

*ФГБОУ ВО МГАВМиБ-МВА имени К.И. Скрябина, Москва, [petr.gorelikov@mail.ru](mailto:petr.gorelikov@mail.ru)*

## **THE ROLE OF CHOLINERGIC SYNAPSES IN THE CELLULAR MECHANISMS OF THE SYMPATHETIC GANGLION**

**Gorelikov P. L.**

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Moscow Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology*

*Введение.* Холинорецепторы никотинового типа (нХР) относят к основным регулирующим нейротрансмиттерным системам нервной ткани. Дисфункция указанных рецепторов – одна из основных причин многих расстройств нервной системы (Wang N. et al., 2003; Jensen A. et al., 2005). Вместе с тем остается открытым вопрос о роли, выполняемой холинергической импульсацией через никотиновые синаптические рецепторы в молекулярно-клеточных механизмах разных отделов нервной системы.

*Цель исследования* – оценить вклад холинорецепторов никотинового типа (нХР) в метаболическую активность симпатических нейронов и окружающих нейроны сателлитных глиоцитах симпатического ганглия.

*Материалы и методы.* Использовали экспериментальную модель позволяющую изучать клеточный метаболизм в условиях последовательного, дискретного отключения вплоть до полного подавления активности всех холинорецепторов. Для этого холинолитик димеколином, холинолитический эффект которого заключался в блокировании определенной числа нХР прямо пропорционально дозе препарата, вводили в трех дозах 10, 30 и 50 мг/кг живого веса кроликам породы шиншилла первая из которых превышает пороговую дозу и вызывает частичное блокирование, а последняя приводит к практически полному блокированию нХР. Исследовали в симпатических нейронах и сателлитных глиоцитах белковый и энергетический метаболизм. В качестве цитохимического показателя измеряли количество рРНК – ключевого параметра белкового синтеза – методом сканирующей фотографической цитофотометрии при окрашивании по методу Эйнарсона, а также активность ЛДГ (Н и М ее изоформ) – ключевого фермента энергетического метаболизма – методом интегральной цитофотометрии на криостатных срезах после гистохимического окрашивания по методу Брумберга и Певзнера.

*Результаты и обсуждение.* Синаптическая блокада нХР вызывает статистически значимые колебания содержания рРНК, динамика которых отличается в нейронах и соседних с ними сателлитных глиоцитах. Расчет нейрон-глиальной метаболической корреляции при разных уровнях блокирования никотиновых холинорецепторов позволяет заключить, что в модуляциях содержания рРНК в нейронах и окружающих нейроны сателлитных глиоцитах в условиях частичной блокады рецепторов, сохраняющей в синапсах некоторое количество незаблокированных и, следовательно, функционально активных никотиновых рецепторов, обнаруживается высокая, статистически достоверная положительная корреляционная зависимость. Напротив, при полном блокировании рецепторов корреляционная зависимость между указанными клеточными системами отсутствует. Следовательно, синаптический сигнал через холинэргический рецепторы оказывает индуктивное и модулирующее воздействие на активность белоксинтезирующей системы в нейронах и обеспечивает координацию этой активности с метаболической активностью соседних с ними сателлитных глиоцитов. В интактном симпатическом ганглии выявляются диаметрально противоположные различия изоферментных систем ЛДГ между нейронами, в изоферментном спектре которых преобладает активность Н-изоформ ( $H/M > 1$ ), обеспечивающая реализацию высокоэффективной аэробной фазы энергопродукции и сателлитными глиоцитами, в которых наибольшую активность проявляют напротив М-изоформы ( $H/M < 1$ ), что, с учетом субстратной специфичности М-изоформ, свидетельствует об анаэробной направленности энергообеспечения

глиоцитов. При этом соотношение между активностями изоферментов ЛДГ в глиоцитах ганглия претерпевает не только полную инверсию, но и становится статистически достоверно таким же, как в интактных симпатических нейронах. Полученные изменения свидетельствуют о том, что в отсутствии синаптического сигнала в сателлитных глиоцитах происходит полная трансформация энергетических механизмов, и энергетический обмен в данных клетках становится таким же, как в симпатических нейронах.

*Заключение.* Таким образом, нами впервые установлено, что активность никотиновых холинорецепторов обеспечивает взаимодействие симпатических нейронов с соседними сателлитными глиоцитами, объединяя эти клетки в единую функционально-метаболическую систему.

### **ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО РУБЦА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГЕЛЯ «КОНТРАКТУБЕКС»**

***Григорова А.Н., Диденко М.О., Пашнева Е.И., Диденко Н.Н.***

*ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, [alina.mashchenko@mail.ru](mailto:alina.mashchenko@mail.ru)*

### **HISTOLOGICAL PICTURE OF A HYPERTROPHIC CURVE WHEN USING GEL "CONTRACTUBEX"**

***Grigороva A.N., Didenko M.O., Pashneva E.I., Didenko N.N.***

*Stavropol State Medical University*

*Введение.* Заживление ран — это поэтапный процесс, приводящий к восстановлению целостности поврежденной ткани. Данный процесс состоит из 3х фаз: воспалительная, пролиферация и ремоделирование (Dwivedi et al., 2016). При нарушении в разные фазы рубцеобразования образуются патологические рубцы. Эти рубцы характеризуются увеличением количества фибробластов и количества коллагена, а также перестройкой этих волокон, что в основном вызывает боль и эстетические проблемы (Enríquez Merino & Caballero Centeno, 2007). Исследования последних десятилетий демонстрируют высокий уровень возникновения патологических рубцов, которые по-прежнему наблюдаются у 10% общей популяции (Alster, 2015) В настоящее время проводится ряд исследований, позволяющих более детально изучить структуру соединительной ткани и ее этапы образования, с более углубленным изучением морфофункциональных особенностей

ткани, позволяет проводить таргетный подбор терапии и профилактики рубцов практикующим врачам.

*Цель исследования* — оценить морфофункциональные особенности рубцовой ткани после ожогов в разных возрастных группах на фоне лечения гелем «Контрактубекс».

*Материал и методы.* Нами был проведен сравнительный анализ патологических видов рубцов кожи у 96 больных, в возрасте от 10 до 54 лет обоего пола. Все пациенты были разделены на 2 группы с адекватным соотношением по полу, возрасту и наличию сопутствующих патологий в каждой из них. В I группе 47 больных получали лечение ожогов по стандартной схеме, где на 14 сутки применяли аутодермопластику и современные раневые покрытия не применялись. Во II группе, включающей 49 пациентов, на область ожоговой травмы в небольшом количестве наносился гель «Контрактубекс», представляющий собой трехкомпонентный препарат, обладающий выраженной антигиперпролиферативной активностью.

Гистологическое исследование включало анализ биоптатов кожи в зоне повреждения до и после консервативного лечения. Забор материала осуществлялся во время перевязок при помощи панч-биопсии кожи – Dermo Panch (SteryLab, Италия). Биопсийный материал подготавливался стандартными гистологическими методами, после подготовки материал окрашивался гематоксилином-эозином, специальными методами на выявления коллагеновых волокон – метод окраски по Маллори и метод окраски по Ван Гизону (BioVitrum, Россия). При помощи иммуногистохимического метода проводилось выявление фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), стимулирующего синтез белков межклеточного матрикса, регулирующего активность фибробластов; ММП - матриксные металлопротеиназы, которые участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса, в балансе между синтезом и расщеплением коллагена.

*Результаты и обсуждение.* В I группе отмечено формирование ярко выраженных гипертрофических рубцов у 29 пациентов, тогда как во II группе патологические рубцы отмечены только у 9 больных. По результатам гистологического исследования у всех исследуемых в группах наблюдается изменение количества клеточного состава рубцовой ткани. Усредненный количественный показатель активности фибробластов достоверно снижен при применении геля «Контрактубекс». Показатель активности лимфоцитов и макрофагов уменьшаются, так как данные клетки являются источником цитокинов, влияющих на активность фибробластов. Толщина коллагеновых волокон, при морфометрическом анализе, наиболее снижена во всех слоях дермы кожи во II группе ( $p <$

0,05). В I группе коллагеновые волокна представлены в виде узелковых скоплений, в некоторых участках сетчатого слоя дермы волокна имеют более фрагментированный вид.

Экспрессия TGF- $\beta$  во всех случаях выше в сосочковом слое дермы кожи. Во II группе, наблюдается достоверное снижение уровня TGF- $\beta$  в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Во II группе динамических скачков экспрессии MMP не наблюдалось.

*Заключение.* Раннее начало использования геля «Контрактубекс» местно приводит к уменьшению толщины коллагеновых волокон и их упорядочиванием, также уравнивает соотношения клеточных структур и межклеточного вещества.

## **ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ КАРТИНА СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ ПРИ НДСТ**

***Григорова А.Н., Диденко М.О., Пашнева Е.И., Диденко Н.Н.***

*ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, [alina.mashchenko@mail.ru](mailto:alina.mashchenko@mail.ru)*

## **IMMUNOHISTOCHEMICAL PICTURE OF ADHESIONS IN THE ABDOMINAL CAVITY IN CHILDREN WITH NON-DIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA**

***Grigorova A.N., Didenko M.O., Pashneva E.I., Didenko N.N.***

*Stavropol State Medical University*

*Введение.* Патогенетические основы образования спаек брюшной полости – многофакторный и недостаточно изученный процесс, в котором ведущую роль отводят выпадению фибрина. Последний приводит к развитию внутрибрюшных сращений, что способствует развитию осложнений, которые занимают ведущее место в структуре причин заболеваемости и смертности в абдоминальной хирургии. Основываясь на значимости коллагеновых волокон и факторов ангиогенеза в возникновении интраабдоминального спаечного процесса, стоит вопрос об их дальнейшем изучении у детей. Особая роль в абдоминальной практике детского хирурга отводится лечению детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ).

*Цель работы* – исследование иммуногистохимической картины спаек брюшной полости при спаечной кишечной непроходимости у детей с ассоциированной НДСТ.

*Материалы и методы.* В период 2010-2020 гг., были прооперированы 21 детей по поводу спаечной кишечной непроходимости (СКН), возникшей через 3-16 месяцев, после различных оперативных вмешательств на брюшной полости. Мальчиков – 10,

девочек – 11. Средний возраст  $8,6 \pm 1,4$  лет. Больные разделены на 2 группы: 1 группа (14 пациентов без НДСТ) и 2 группа (7 детей с ассоциированной НДСТ). С целью диагностики НДСТ были использованы скрининговые карты. Биоматериал, для исследования, был взят при проведении лапароскопического или традиционного адгезиолизиса. Применяли первичные моноклональные антитела к коллагену I, III и IV типа (Dako, Дания). Использовали моноклональные антитела к белку базальной мембраны ламинину (Laminin  $\gamma 1$ , R&D Systems, Inc., США), к факторам ангиогенеза: васкулоэндотелиальному фактору (VEGF, R&D Systems, Inc., США).

*Результаты и обсуждение.* По результатам ИГХ в 1 группе, в спайках соединяющих петли кишечника, наблюдалось преобладание коллагена I типа и меньшее количество коллагена III типа с ярко выраженной пролиферацией синтетически активных фибробластов. Соотношение коллагена I типа ко III типу составило 6,3:2,7. Коллаген IV типа обнаруживали в базальных мембранах эндотелия сосудов. Спайки, соединяющие брюшину сальника с париетальной брюшиной, состояли из пучков коллагеновых волокон I и III типа. Коллаген IV типа определялся в меньшем количестве. Наблюдалось выраженное накопление ламинина в базальной мембране, по сравнению с накоплением VEGF ( $r_s = 0,430$ ,  $p < 0,001$ ).

Во 2 группе, у детей с ассоциированной НДСТ, спаечный материал, соединяющий петли кишечника, показал в данных спайках отсутствие (56%) или хаотичные фрагменты (44%) коллагена I типа, коллаген III типа присутствовал в составе фибрилл. Соотношение коллагена I типа ко III составило 1,4:3,9. Коллаген IV типа отсутствовал. Наблюдалось менее выраженное накопление ламинина в спайках между петлями кишечника, при этом выявлена высокая сконцентрированность VEGF в спайках между сальником и брюшиной. Количество дифференцированного спаечного процесса было достоверно больше в 1 группе, нежели чем во 2 группе ( $\chi^2=21,3$ ;  $df=2$ ,  $p=0,001$ ).

*Заключение.* Таким образом, содержание различных типов коллагеновых волокон в спайках при СКН у детей с НДСТ и без нее, диктует необходимость дальнейшего изучения данного показателя в качестве фактора прогноза развития спаек брюшной полости. Все это делает необходимым дальнейшее изучение роли НДСТ в возникновении и развитии различных атипичных патологических реакций в брюшной полости, что необходимо для своевременного прогнозирования возможных осложнений в абдоминальной хирургии у детей.

**ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕГКИХ КРЫС ВИСТАР ПРИ АДАПТИВНЫХ  
КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ  
ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОДНОКРАТНОЙ ГЛУБОКОЙ ИММЕРСИОННОЙ  
ГИПОТЕРМИИ**

*Гулдаева З.Н.<sup>1</sup>, Бобров И.П.<sup>1</sup>, Лепилов А.В.<sup>1</sup>, Долгатов А.Ю.<sup>1</sup>, Долгатова Е.С.<sup>1</sup>,  
Корсииков Н.А.<sup>1</sup>, Крючкова Н.Г.<sup>1</sup>, Бабкина А.В.<sup>1</sup>, Лушников Е.Л.<sup>1</sup>, Бакарев М.А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул

<sup>2</sup>ФГБНУ Институт молекулярной патологии и патоморфологии «Федерального  
исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины»,

Новосибирск, [zalina.guldaeva@yandex.ru](mailto:zalina.guldaeva@yandex.ru)

**MAST CELLS OF THE LUNGS OF WISTAR RATS WITH ADAPTIVE  
COMPENSATORY-ADAPTIVE REACTIONS AFTER EXPOSURE TO A SINGLE  
DEEP IMMERSION HYPOTHERMIA**

*Guldaeva Z.N.<sup>1</sup>, Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Lepilov A.V.<sup>1</sup>, Dolgatov A.Yu.<sup>1</sup>, Dolgatova E.S.<sup>1</sup>,  
Korsikov N.A.<sup>1</sup>, Kryuchkova N.G.<sup>1</sup>, Babkina A.V.<sup>1</sup>, Lushnikova E.L.<sup>2</sup>, Bakarev M.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul

<sup>2</sup>Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology of the “Federal Research Center  
for Fundamental and Translational Medicine”, Novosibirsk

*Введение.* Изучение тучноклеточной популяции легких имеет важное значение ввиду их многообразных физиологических функций, обширных функциональных взаимодействий с клеточным окружением и активным участием в адаптационных процессах.

*Целью исследования* явилось изучение адаптивных компенсаторно-приспособительных реакций ТК легких крыс Вистар после воздействия одноразовой глубокой иммерсионной гипотермии в эксперименте.

*Материалы и методы.* Исследование было выполнено на 25 самцах крыс линии Вистар. Гипотермию моделировали путем помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в воду температурой 5°C, при температуре окружающего воздуха 7°C, до достижения ректальной температуры 20–25°C. Время экспозиции было индивидуальным и в среднем составляло 40±5 мин. Животные выводились из эксперимента декапитацией через 1, 2, 7 и 14 суток. Контролем служили 5 животных, помещенных в индивидуальные клетки в воду температурой 30°C, при температуре окружающего воздуха 22–25°C. ТК выявляли на гистологических срезах толуидиновым

синим («ViOvitrum», Россия). Микрофотографии ТК получали при помощи микроскопа Nikon Eclipse E200 (Япония) с цифровой видеокамерой VIDI CAM (Россия). Вычисляли среднее число ТК в 5 полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$  в программе Image Tool. 3. Оценивали процентное соотношение клеток в состоянии дегрануляции к общему числу анализируемых ТК. Статистическую обработку данных проводили при помощи статистического пакета Statistica 10.0.

*Результаты* исследования показали, что норме в легких крыс ТК были видны вокруг бронхиол, бронхов, сосудов и в плевре. Плотность распределения ТК составила  $2,0 \pm 0,5$ . Число ТК компактных форм было равно –  $87\% \pm 10,1$ , ТК в состоянии дегрануляции было –  $23\% \pm 10,1$ . На 1 день эксперимента ТК определялись в перибронхиальной ткани. Они были крупного размера, бледно-фиолетового цвета. Плотность распределения ТК составила  $2,7 \pm 0,8$ . Число ТК в состоянии дегрануляции составило –  $75\% \pm 17,1$ . Компактных форм было –  $25\% \pm 17,1$ . На 2 сутки эксперимента ТК располагались группами в стенках межальвеолярных перегородок. Плотность распределения ТК составила  $6,6 \pm 0,5$ . Число компактных форм ТК составило  $52,0\% \pm 8,9$ , дегранулирующих форм было –  $48,0\% \pm 8,9$ . На 7 сутки эксперимента отмечали миграцию ТК к бронхам и бронхиолам, число ТК в межальвеолярных перегородках значительно уменьшалось. Плотность распределения ТК составила  $8,0 \pm 1,0$ . Компактных форм ТК было –  $76,0\% \pm 8,6$ , ТК в состоянии дегрануляции было  $23,3\% \pm 8,6$ . На 14-й день эксперимента ТК располагались преимущественно поодиночке вокруг бронхиол и бронхов. Плотность распределения ТК на данном сроке исследования составила  $4,3 \pm 0,3$ . Количество компактных форм ТК составило –  $70,7\% \pm 12,2$ , в состоянии дегрануляции было –  $29,3\% \pm 12,2$ .

*Заключение.* Таким образом, динамические изменения в тучноклеточной популяции в постгипотермическом периоде были обусловлены адаптационными компенсаторно-приспособительными процессами, происходящими в ткани легких после воздействия гипотермии. Как известно, в развитии адаптивных реакций выделяют два этапа: 1) срочной, но несовершенной адаптации и 2) долговременной устойчивой адаптации. Этап срочной адаптации развивается сразу после воздействия раздражителя и реализуется на основе ранее сформированных биологических механизмов. Этот этап обеспечивает неполный адаптационный эффект, на пределе физиологических возможностей реакций организма. Важнейший компонент срочной адаптации – стресс-реакция со всеми ее проявлениями: повреждением и предельной мобилизацией функциональных возможностей организма, в том числе и популяции ТК. Поэтому обнаруженные нами

изменения морфофункциональной активности ТК можно отнести к проявлениям компенсаторно-приспособительных реакций при срочной адаптации на воздействие гипотермии, как закономерного процесса, поскольку ТК экспрессируют большое количество биологически активных веществ, которые стимулируют регенерацию легочной ткани после повреждения. Таким образом, ТК являются важными факторами обеспечивающими устойчивость дыхательной системы к повреждению при воздействии гипотермии.

## **ОЦЕНКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ РИСКОВ НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННОЙ МЕСТНОСТИ**

*Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г., Маслов Н.В.*

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им.*

*Н. Н. Бурденко», [fedor.vp@mail.ru](mailto:fedor.vp@mail.ru)*

## **ASSESSMENT OF CEREBRAL RISKS IN RADIOACTIVELY CONTAMINATED AREAS**

*Gundarova O.P., Fedorov V.P., Kvaratskhelia A.G., Maslov N.V.*

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

*Введение.* Результаты немногочисленных исследований, проведенных на людях, подвергшихся облучению в аварийных ситуациях, необходимо оценивать с определенной поправкой на патогенез лучевой болезни, лечебные и диагностические процедуры, психогенные факторы и др. В связи с этим исследования проводят на животных. Правомочность таких исследований для последующей экстраполяции на человека доказана еще в пятидесятые годы школой Н.А. Краевского. В предшествующих наших работах показано, что традиционные методы нейроморфологических и статистических исследований не могут однозначно оценить роль радиационного фактора в поражении головного мозга. Изменения нейронов могут зависеть как от дозы облучения, так и от прошедшего времени. При пролонгированных исследованиях прошедшее время может существенно модифицировать радиационно-индуцированные эффекты, так как нейроны мозга сами по себе с возрастом претерпевают значительные изменения. Эти изменения могут как нивелировать эффекты малых радиационных воздействий, так и усиливать.

*Целью* работы было установление приоритета каждого из воздействующих факторов (доза облучения, время после облучения и совместное их влияние) в изменении нейронов головного мозга при гамма-облучении в суммарных дозах до 1 Гр.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на 240 белых беспородных крысах самцах массой  $210 \pm 10$  г к началу эксперимента, которых облучали гамма квантами  $^{60}\text{Co}$  однократно или равными порциями в течение 5 дней в суммарных дозах 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 Гр и исследовали на протяжении всей жизни. После стандартных гистологических процедур оценивали количество функциональных (нормохромные, гипохромные и гиперхромные) и деструктивных (пикноморфные и клеточные тени) типов нейронов и их морфометрические характеристики. В работе использовали параметрические методы статистики с вычислением средних и доверительных интервалов с помощью пакетов программ Statistica 6.1, MS Excel. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$  (t-критерий Стьюдента). Приоритет каждого из воздействующих факторов (доза облучения, время после облучения) в изменении нейронов оценивали с помощью регрессионного анализа. Состояние нейронов описывали уравнением регрессии:

$$P = a_0 + a_1x + a_2y + a_3xy + a_4x^2 + a_5y^2 + a_6x^3 + a_7y^3$$
, где  $P$  – рассматриваемый показатель,  $x$  – доза облучения;  $y$  – время, прошедшее после облучения;  $xy$ ,  $x^2$ ,  $y^2$ ,  $x^3$ ,  $y^3$  – взаимные влияния параметров  $x$ ,  $y$  и нелинейное влияние каждого из них;  $a_0$ ,  $a_1$ ,  $a_2$ , и т.д. – соответствующие коэффициенты регрессии. Для сравнения изменений при однократном и пролонгированном облучении использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA on Ranks.

*Результаты.* Количество нормохромных и деструктивных нейронов зависит как от дозы облучения, так и прошедшего времени, но совместное их действие ( $xy$ ) нивелирует изменения. Время, прошедшее после облучения, оказывает большее влияние на динамику изменений, чем доза облучения. Уравнения регрессии, описывающие динамику воздействия изучаемых факторов на изменение количества нейронов рассматриваемых типов, имеют вид:

$$\text{Нормохромные нейроны} = 0,905 - 0,66x - 1,73y + 1,719x^2 + 4,049y^2 - 1,143x^3 - 2,37y^3.$$

$$\text{Деструктивные нейроны} = 0,299 + 0,351x + 2,248y - 0,235x^2 - 5,377y^2 + 3,441y^3.$$

Эффект воздействия факторов приемлемый: уровень значимости модели  $1 \cdot 10^{-19}$  при коэффициенте детерминации соответственно  $R^2 = 0,71$ ,  $R^2 = 0,74$  и средней корреляции аргументов ( $r = 0,49$  и  $r = 0,55$ ). Количество нейронов с измененным функциональным состоянием больше зависит от дозы облучения, чем от прошедшего времени.

$$\text{Гипохромные нейроны} = 0,792 - 0,586x + 0,194xy + 0,374x^2 - 0,11y^2. (R^2 = 0,41 \text{ и } r = 0,17).$$

$\text{Гиперхромные нейроны} = 0,304 + 1,324x + 0,513y - 3,68x^2 - 0,76y^2 + 2,53x^3. (R^2 = 0,60 \text{ и } r = 0,36).$

*Заключение.* Среди рассматриваемых воздействующих факторов большее влияние на состояние нормохромных и деструктивных нейронов оказывает время, прошедшее после облучения. Однако совместное влияние облучения и времени, нивелирует возникающие радиационно-индуцированные изменения и большинство их не имеет значимых различий с возрастным контролем. Количество нейронов, находящихся в измененном функциональном состоянии (гипохромные и гиперхромные) зависит как от дозы облучения, так и от прошедшего времени, но большее влияние на их динамику оказывает доза радиационного воздействия. В отдельные сроки изменения нейронов были разнонаправленными и не соответствовали контролю. При этом они, как правило, имеют пограничный характер, когда уже не норма, но еще и не патология, однако уровень их значимости колеблется вокруг показателей контроля в незначительных пределах. При увеличении дозы облучения или при действии сопутствующих вредных и опасных факторов среды на основе пограничных изменений нейронов могут формироваться компенсаторные или патологические изменения.

**РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ БАРАБАННОЙ ПЕРЕПОНКИ В ЭСКПЕРИМЕНТЕ  
НА КРЫСАХ, ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ, ОБОГАЩЕННОЙ  
ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА**

*Гуров А.В., Бахтин А.А., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В.  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, [z-u-l-4-i-k@mail.ru](mailto:z-u-l-4-i-k@mail.ru)*

**REGENERATION OF THE TISSUES OF THE DRUM FEMALE IN THE  
EXPERIMENT ON RATS AFTER APPLICATION OF BLOOD PLASMA ENRICHED  
WITH PLATE GROWTH FACTORS**

*Gurov A.V., Bakhtin A.A., Ermolaev A.G., Murzakhanova Z.V.  
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

*Введение.* Изучению механизмов развития патологических посттравматических процессов и поиску путей улучшения лечения острой травматической перфорации барабанной перепонки посвящено значительное количество отечественных и зарубежных исследований. Это обусловлено полиэтиологичностью, частотой встречаемости перфорации барабанной перепонки и, зачастую, неудовлетворительными результатами лечения пациентов. Поэтому все большее количество исследований в области регенеративной медицины, как альтернативы хирургической помощи, направлено на

поиск улучшения межклеточных коммуникаций. Перспективным методом является применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста. На сегодняшний день опубликовано много работ, подтверждающие эффективность использования ПКОТФР в медицине, вместе с тем, данных об опыте использования ПКОТФР в оториноларингологии во время оперативного вмешательства при закрытии травматической перфорации барабанной перепонки на крысах нет.

*Цель исследования* – изучить микроскопические изменения тканей барабанной перепонки при ее перфорации с использованием плазмы крови обогащенной тромбоцитарными факторами роста в эксперименте

*Материалы и методы.* Проанализировали результаты морфологического исследования 36 крыс (72 образцов тканей барабанной перепонки), которых поделили на 2 группы, основную и контрольную. С помощью стерильной иглы производили перфорацию барабанной перепонки. Животным основной группы вводили однократно аппликационно плазму крови, обогащенную тромбоцитарными факторами роста, в область перфорации барабанной перепонки. Животным контрольной группы проводили лишь динамическое наблюдение за регенерацией тканей барабанной перепонки. Крыс выводили из эксперимента партиями по 6 особей на 5, 10, 15 сутки после перфорации барабанной перепонки, затем производили гистологическую оценку регенерации тканей барабанных перепонок.

*Результаты.* При анализе структурных изменений образцов, полученных на 5-е сутки после перфорации барабанной перепонки в основной группе достоверно реже регистрировали отек и дезорганизацию соединительной ткани (в 2-х случаях из 12 барабанных перепонок), чем в контрольной группе (во всех 12 случаях), ( $p \leq 0,05$ ). Фибробластную инфильтрацию тканей барабанной перепонки, напротив, достоверно чаще отмечали в основной группе (во всех 12 случаях) по сравнению с контрольной группой (1 из 12), ( $p \leq 0,05$ ). Кроме того, у животных основной группы, в отличие от контрольной, уже на 5 сутки после перфорации барабанной перепонки визуализировали более упорядоченно параллельно идущие коллагеновые волокна, фибробласты. Единичные макрофаги, базофильные лейкоциты на этом этапе эксперимента выявили только в препаратах крыс основной группы (в 11 из 12 препаратов). На 10-е сутки после перфорации барабанной перепонки отек, дезорганизацию соединительной ткани барабанных перепонок у крыс контрольной группы отмечали также достоверно чаще, чем у крыс основной группы (во всех случаях наблюдений в контрольной группе и в 1 случае – в основной), ( $p \leq 0,05$ ), а признаки фибробластной инфильтрации и неоангиогенеза в те же сроки в основной

группе выявили достоверно чаще (во всех случаях наблюдений в основной группе по обоим параметрам, и 4 случая фибробластной инфильтрации, ни одного случая неангиогенеза из 12 барабанных перепонки в контрольной группе), ( $p \leq 0,05$ ). На 10-е сутки во всех 12 препаратов крыс основной группы визуализировали участки неангиогенеза, полнокровные сосуды и обширные поля фибробластов, в отличие от 12 препаратов крыс контрольной группы, где признаки фибробластной инфильтрации визуализировали лишь в 4 случаях, а участки неангиогенеза – ни в одном наблюдении, ( $p \leq 0,05$ ). На 15-е сутки после перфорации барабанной перепонки фибробластную инфильтрацию и неангиогенез выявили во всех 12 наблюдениях в основной группе, что достоверно превышало соответствующие показатели в контрольной группе (7 случаев фибробластной инфильтрации, 1 случай неангиогенеза из 12 барабанных перепонки), а признаков лейкоцитарной инфильтрации у крыс основной группы, в отличие от предыдущих этапов исследования, отмечали достоверно реже, чем у крыс контрольной группы ( $p \leq 0,05$ ).

*Заключение.* Таким образом, анализируя полученные результаты, можно уверенно говорить, что более раннюю и полную регенерацию поврежденных тканей барабанной перепонки в условиях ее травматической перфорации отметили у крыс основной группы под влиянием плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, что проявляется меньшим количеством случаев развития признаков воспалительных изменений тканей барабанной перепонки на всем протяжении исследования. При этом у крыс основной группы, в отличие от контрольной, визуализировали более организованные коллагеновые волокна, наличие базофильных лейкоцитов, признаки неангиогенеза и инфильтрацию фибробластов.

## **ГИСТОГЕНЕЗ И РЕГЕНЕРАЦИЯ ПРИ РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ (НА ПРИМЕРЕ COVID-19)**

*Деев Р.В., Асауленко З.П., Емелин А.М., Кабоев Ф.Т., Студеникина Е.Д.,  
Абдрахманов А.В., Шидловская Е.И.*

*ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, [romdey@gmail.com](mailto:romdey@gmail.com)*

## **HISTOGENESIS AND REGENERATION IN PATHOLOGY (FOR EXAMPLE, COVID-19)**

*Deev R.V., Asaulenko Z.P., Emelin A.M., Kaboev F.T., Studenikina E.D.,  
Abdrakhmanov A.V., Shidlovskaya E.I.*

*I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg*

*Введение.* Организменный уровень развития патологических состояний в своей основе имеет межклеточные внутритканевые патологические процессы, базовыми из которых являются патологический гистогенез, нередко – патологическая регенерация. Индивидуальные особенности их развития связаны с недостаточными свойствами реактивности, в том числе ключевых для поддержания гомеостаза систем – иммунной, сосудистой и др. Наиболее актуальным вызовом для врачебного и исследовательского сообщества стала новая коронавирусной инфекция (COVID-19), которая стремительно распространилась на рубеже 2019-2020 гг. Значимая часть пациентов нуждалась в стационарном лечении, причем у заметной доли пациентов инфекция протекала в тяжелой форме и приводила к смерти. Глобальный характер инфекции и общая неудовлетворенность исходами лечения обуславливает актуальность настоящего исследования.

*Цель исследования* – клинико-морфологический анализ тяжелых форм COVID-19, включающий оценку внутритканевых межклеточных процессов с позиции учения о гистогенезе.

*Материалы и методы.* В исследование включен материал 100 летальных исходов пациентов с прижизненно и (или) посмертно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией. Пациенты проходили лечение в период с апреля по сентябрь 2020 года (первая волна). Учтены данные клинического обследования, лабораторные и инструментальные данные в 3-х временных точках госпитализации пациентов; данные аутопсии и посмертного исследования тканей легкого. Выполнены гистологические и

иммуногистохимические исследования с применением широкого спектра методик, включающих: окраски по Маллори, орсеином, на фибрин; определение S- и N-протеинов вируса, молекул-рецепторов ACE2, TMPRS2; CD3, CD16, CD163, цитокератины-5/6, -7, -18/19.

*Результаты и обсуждение.* Поло-возрастные особенности умерших: молодые (34-44 года) – 2 человека (2%), среднего возраста (45-59 лет) – 15 (15%), пожилых (60-74 года) – 38 (38%), старческого (75-90 лет) – 42(42%) и долгожители (старше 90 лет) – 3 (3%) умерших; из них - 52 мужчины и 48 женщин (средний возраст  $71,44 \pm 12,31$  года и  $72,55 \pm 11,07$  года соответственно).

От момента госпитализации до смерти у пациентов нарастали лабораторные проявления “цитокинового шторма” и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), однако при госпитализации лишь у половины выявлялось поражение легких высоких степеней: КТ-3 и КТ-4 – в 31,1% и 28,5% соответственно. Большинство пациентов (67%) уже в первые сутки после госпитализации были переведены в отделения реанимации и интенсивной терапии; с подключением к аппаратам ИВЛ в течение первых суток – 34%; средний срок такой респираторной поддержки до развития летального исхода составил  $4,77 \pm 5,63$  дня (медиана – 3 дня). Всего 8 летальных исходов развились у пациентов не получавших ИВЛ.

Патогистологически в легких у умерших выявлены признаки, развивавшиеся с высокой частотой: утолщение (отек) межальвеолярных перегородок – 75% случаев, внутриальвеолярный отек – 78% наблюдений, гиалиновые мембраны наблюдали у 84% умерших, тромбы в сосудах легких визуализировали в 28,5-80% наблюдений, спазм мелких бронхов и бронхиол наблюдали лишь в 12% случаев. Отмечено, что у пациентов, находящихся на ИВЛ более 7 суток, патоморфологический спектр повреждения тканей легких несколько иной: утолщение (отек и начало фиброза) межальвеолярных перегородок наблюдали в 100% наблюдений, внутриальвеолярный отек регистрировали у 82% умерших, гиалиновые мембраны выявлены в 76% случаев, с меньшей частотой наблюдали тромбы в сосудах легких – в 25% случаев, спазм мелких бронхов и бронхиол у пациентов, длительное время получавших респираторную поддержку встречали лишь в 6% случаев, отмечены более выраженный геморрагический компонент.

*Заключение.* В терминальный период лечения (пребывания на ИВЛ) в тканях легкого складываются патологические кооперации (ансамбли, гистионы) клеток, включающих регуляторные M2-макрофаги, регенерирующий бронхо-легочный эпителий, эндотелий в состоянии дисфункции. Длительная локальная цитокиновая стимуляция приводит к разворачиванию патологической регенерации в виде т.н. плоскоклеточной метаплазии и

фиброза органа. Однако определение категорий риска развития неблагоприятных исходов и прогноза должны базироваться на мультидисциплинарном подходе, который бы позволил учитывать особенности реактивности иммунной системы (индивидуальную реактивность макрофагальной системы и лимфоцитов), а также степень эндотелиальной дисфункции.

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭМБРИОНОВ – ПОТОМСТВА  
САМЦОВ, ОБЛУЧЕННЫХ ЭЛЕКТРОНАМИ ДОЗОЙ 2 ГРЕЯ И ПРИМЕНЕНИЯ  
LP-PRP**

*Демяшкин Г.А.*

*ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им.*

*И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), [expedition@mma.ru](mailto:expedition@mma.ru)*

**MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF EMBRYOS – OFFSPRING OF  
MALE RATS IRRADIATED WITH ELECTRONS WITH A DOSE OF 2 GY AND  
APPLICATION OF LP-PRP**

*G. Demyashkin*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

*Введение.* Одним из наиболее опасных влияний радиации на здоровье человека является расстройство репродуктивной функции, зачастую приводящее к бесплодию. Имеющиеся исследования по изучению воздействия излучения на сперматогенез и фертильность не подразумевали применения восстановительной терапии.

*Цель исследования* – морфологическое исследование эмбрионов от крыс-самцов, облученных электронами в дозе 2 Гр и получавших LP-PRP.

*Материалы и методы.* Самцов крыс породы Wistar (n=30) однократно подвергали прицельному ионизирующему облучению на импульсном ускорителе электронов «NOVAC-11» дозой 2 Гр. Половине (n=15) из облученных животных в течение 12 недель вводили LP-PRP и инсулиноподобный фактор роста-1, после чего самцов обеих групп подсаживали к интактным самкам для получения потомства. После плановой эвтаназии на 20 сутки беременности вырезали и вскрывали матку, подсчитывали количество живых/ мертвых/ резорбированных эмбрионов и проводили их морфологический анализ микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином методом световой микроскопии. Все манипуляции осуществляли согласно «Международным

рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (ЕЭС, Страсбург, 1985).

*Результаты и обсуждение.* Впервые, после облучения электронами, была проведена коррекция расстройства репродуктивной функции у самцов крыс введением LP-PRP. Беременность наблюдалась только у самок, оплодотворенных самцами контрольной группы, и самцами, получавшими LP-PRP. Вес и размеры эмбрионов от контрольной и опытной групп не имели достоверных отличий, при световой микроскопии существенных изменений их гистоархитектоники не выявлено.

*Заключение.* Отклонения в развитии у эмбрионов – потомства самцов, получавших LP-PRP после облучения импульсным ускорителем электронов «NOVAC-11», выявлены не были, что свидетельствует об отсутствии возможного тератогенного действия.

## **МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ЯИЧЕК ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

*Демяшкин Г.А., Болдырев Д.В., Щекин В.И.*

*ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), [expedition@mma.ru](mailto:expedition@mma.ru)*

## **MOLECULAR GENETIC CHANGES IN THE TESTIS OF COVID-19 PATIENTS**

*G. Demyashkin, D. Boldyrev, V. Shchekin.*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

*Введение.* Несмотря на определенный прогресс в изучении влияния инфекции COVID-19 на человеческий организм, многие вопросы, связанные с возникающими патологическими процессами, а также развитием различных недостаточностей, остаются не разрешенными. Одним из таких вопросов является влияние SARS-CoV-2 на фертильность. Результаты проведенных в данном направлении исследований противоречивы, в связи с чем на данный момент нет четких доказательств непосредственного поражения мужских гонад коронавирусом. Таким образом, гипотеза о потенциальной таргетности яичек для SARS-CoV-2 нуждается в подтверждении.

*Цель исследования* – оценка молекулярно-генетического профиля цитологических процессов в ткани яичек у пациентов с COVID-19.

*Материалы и методы.* Фрагменты яичек пациентов с подтвержденным COVID-19 (n=96) были изучены методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

для определения экспрессии вирусной РНК SARS-CoV-2 и генов, кодирующих белковые комплексы: АПФ-2 и Фурин.

*Результаты и обсуждение.* У пациентов, пораженных COVID-19, было зафиксировано наличие генетического материала коронавируса в яичках. Кроме того, в ткани яичек выявлена повышенная экспрессия АПФ-2 и Фурина, что определяет благоприятные условия для поражения SARS-CoV-2.

*Заключение.* SARS-CoV-2, обнаруженный при ПЦР-РВ в ткани яичек свидетельствует о потенциальной уязвимости мужских гонад для инфекции COVID-19.

## **ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ КАЛЛИКРЕИНА ПРИ АМЕЛОБЛАСТОМЕ**

*Демяшкин Г.А., Бондаренко Ф.Н.*

*ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), [expedition@mma.ru](mailto:expedition@mma.ru)*

## **CHANGES IN THE EXPRESSION OF KALLIKREIN IN AMELOBLASTOMA**

*G. Demyashkin, F. Bondarenko.*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

*Введение.* Амелобластома – доброкачественная одонтогенная опухоль из одонтогенных эпителиальных клеток челюстей или полости рта. Она является медленно растущей, локально агрессивной опухолью с безграничным потенциалом роста и высокой частотой рецидивов. Калликреины тканей человека (KLK) представляют собой группу из 15 одноцепочечных сериновых протеаз с генами (KLK1-KLK15), кодируемыми на хромосоме 19q13.4. Уровни экспрессии некоторых KLK при ряде злокачественных опухолях коррелируют с различными механизмами канцерогенеза, включая рост опухоли, ангиогенез и инвазия. В тоже время, роль калликреинов в патогенезе амелобластомы остается малоизученной.

*Цель исследования* – молекулярно-генетическая оценка экспрессии некоторых калликреинов в ткани амелобластомы.

*Материалы и методы.* Фрагменты амелобластомы (n=14; средний возраст – 52,2; мужчины/женщины – 9/5) были изучены методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для определения экспрессии KLK1, KLK3, KLK 4, KLK 5, KLK 7, KLK 8, KLK 9, KLK 10, KLK 11, KLK 12.

*Результаты и обсуждение.* Используя метод стандартной кривой, были обнаружены средние относительные уровни экспрессии м-РНК Калликреинов 1, 4, 7, 8, 10 и 12, которые коррелируют с характером агрессивности амелобластомы.

*Заключение.* По результатам ПЦР-РВ в амелобластоме была выявлена ко-экспрессия KLK 4, 7, 8 и 10, а также экспрессия KLK1 и KLK12.

## **МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА ДЕТЕЙ С COVID-19**

*Демяшкин Г.А., Горохов К.Р.*

*ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), [expedition@mma.ru](mailto:expedition@mma.ru)*

## **MOLECULAR GENETIC CHANGES IN APPENDIX OF THE CHILDREN WITH COVID-19**

*G. Demyashkin, K. Gorokhov*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

*Введение.* Стремительная диссеминация SARS-CoV-2 привела к более 54 миллионам случаев инфицирования и около 1,3 миллионов смертей. SARS-CoV-2 может поражать почки, сердце, кишечник, легкие и другие органы. Вопрос о влиянии SARS-CoV-2 на слизистую червеобразного отростка у детей остается открытым.

*Цель исследования* – оценка молекулярно-генетического профиля цитологических процессов в ткани червеобразного отростка у детей с COVID-19.

*Материалы и методы.* Фрагменты червеобразных отростков детей с подтвержденным COVID-19 (n=24) были изучены методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для определения экспрессии вирусной РНК SARS-CoV-2 и генов, кодирующих белковые комплексы: АПФ-2 и Фурин.

*Результаты и обсуждение.* У пациентов, пораженных COVID-19, было зафиксировано наличие генетического материала коронавируса в червеобразном отростке. Кроме того, в ткани выявлена повышенная экспрессия АПФ-2 и Фурина, что определяет благоприятные условия для поражения SARS-CoV-2.

*Заключение.* По результатам ПЦР-РВ на SARS-CoV-2, оценки экспрессии АПФ-2 и Фурина, можно с большой вероятностью утверждать о вирусной нагрузке в червеобразном отростке у детей.

**МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА МАКРОФАГОВ У ВЫСОКОУСТОЙЧИВЫХ И  
НИЗКОУСТОЙЧИВЫХ К ГИПОКСИИ КРЫС ВИСТАР**

***Джалилова Д.Ш., Косырева А.М., Лохонина А.В., Цветков И.С., Шелков А.Ю.,  
Золотова Н.А., Макарова О.В.***

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,  
[juliajal93@mail.ru](mailto:juliajal93@mail.ru)*

**MOLECULAR-BIOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF  
MACROPHAGES IN TOLERANT AND SUSCEPTIBLE TO HYPOXIA WISTAR RATS**

***Dzhalilova D.Sh., Kosyreva A.M., Lokhonina A.V., Tsvetkov I.S., Shelkov A.Y.,  
Zolotova N.A., Makarova O.V.***

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* Устойчивость к гипоксии взаимосвязана с различиями в течении локальных и системных воспалительных реакций, что обусловлено взаимодействием ключевого фактора, индуцируемого гипоксией – HIF и ядерного фактора NF-κB. Ранее нами было показано, что у низкоустойчивых к гипоксии крыс Вистар, у которых выше экспрессия HIF-1, течение системной воспалительной реакции более тяжелое. Макрофаги являются одними из ключевых клеток, обеспечивающих иммунные реакции. Показано, что активация макрофагов в сторону M1 или M2 фенотипа зависит от активации HIF-1 или HIF-2. Однако в настоящее время данных об иммунофенотипических и функциональных различиях макрофагов костномозгового происхождения у животных с разной устойчивостью к гипоксии в литературе не представлено.

*Цель исследования* – определить молекулярно-биологические и функциональные особенности M0 и M1 макрофагов у высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии самцов крыс Вистар.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на половозрелых самцах крыс Вистар (n=40). Устойчивость к гипоксии определяли по «времени жизни» до бокового положения в барокамере на критической «высоте» 11500 м, делили животных на высокоустойчивых («время жизни» более 240 сек) и низкоустойчивых («время жизни» менее 80 сек). Среднеустойчивых к гипоксии крыс («время жизни» более 80 сек и менее 240 сек) в экспериментах не использовали. Через месяц после определения устойчивости к гипоксии у животных забирали кровь из хвостовой вены и проводили градиентное

центрифугирование. Полученные клетки культивировали в среде MCSF без добавления факторов активации поляризации для получения M0 макрофагов. Активация макрофагов в направлении провоспалительного (M1) фенотипа была проведена путем культивирования M0 макрофагов с липополисахаридом. У высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии животных исследовали уровни экспрессии генов цитокинов, регулирующих воспаление (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , iNOS, Arg1, TGF- $\beta$ ), генов, регулирующих реакцию на гипоксическое воздействие (HIF-1 и HIF-2) методом ПЦР в режиме реального времени, и иммунофенотип неактивированных (M0) и поляризованных по M1-фенотипу макрофагов методом проточной цитофлуориметрии. Статистическую значимость результатов оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

*Результаты и обсуждение.* Выявлены иммунофенотипические различия неактивированных M0 макрофагов у животных с разной устойчивостью к гипоксии. У низкоустойчивых к гипоксии крыс костномозговые M0 макрофаги содержали 34,0 (28,3-40,1)% CD11b<sup>+</sup> клеток, в то время как у высокоустойчивых – 71,3 (66,9-72,2)%,  $p=0,018$ . По маркерам CD68 (пан-макрофагальный маркер), CD86 (маркер M1 макрофагов), CD163 (маркер M2 макрофагов) различий между высокоустойчивыми и низкоустойчивыми к гипоксии крысами выявлено не было. Показано, что у низкоустойчивых к гипоксии крыс в M0 макрофагах статистически значимо выше экспрессия генов провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , а в M1 макрофагах – фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1.

*Заключение.* Выявлены иммунофенотипические и функциональные различия M0 и M1 макрофагов у животных с разной исходной устойчивостью к гипоксии. Показано, что через месяц после определения устойчивости к гипоксии костномозговые M0 макрофаги низкоустойчивых крыс содержали статистически значимо меньше CD11b<sup>+</sup> клеток по сравнению с высокоустойчивыми животными. Показано, что у низкоустойчивых к гипоксии крыс в M0 макрофагах статистически значимо выше экспрессия генов провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , а в M1 макрофагах – фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1. Полученные данные позволят разработать новые подходы к персонализированной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у людей с учетом исходной устойчивости к гипоксии.

**ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ  
МЕХАНИЗМОВ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ И  
УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ У САМЦОВ КРЫС ВИСТАР**

***Джалилова Д.Ш., Косырева А.М., Макарова О.В.***

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,*

*[juliajal93@mail.ru](mailto:juliajal93@mail.ru)*

**AGE DIFFERENCES OF MOLECULAR-BIOLOGICAL MECHANISMS OF  
SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION AND RESISTANCE TO HYPOXIA IN  
MALE WISTAR RATS**

***Dzhalilova D.Sh., Kosyreva A.M., Makarova O.V.***

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* Известно, что существуют возрастные различия в устойчивости к гипоксии, в частности, показано, что новорожденные являются высокоустойчивыми к недостатку кислорода. Кроме того, устойчивость к кислородной недостаточности взаимосвязана с различиями в течении локальных и системных воспалительных реакций, что обусловлено взаимодействием ключевого фактора, индуцируемого гипоксией – HIF-1 и ядерного фактора NF-κB. Однако данные об экспрессии фактора, обеспечивающего реакцию на гипоксическое воздействие HIF, у организмов разного возраста во взаимосвязи с тяжестью течения системной воспалительной реакции в литературе отсутствуют.

*Цель исследования* – определить различия устойчивости к гипоксии и выраженности системной воспалительной реакции у самцов крыс Вистар трех возрастных периодов – новорожденных, препубертатных и половозрелых.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на новорожденных, препубертатных и половозрелых самцах крыс Вистар (n=66) трех групп: у первой группы животных определяли время жизни в барокамере на критической высоте 11500 м до бокового положения; у второй группы в печени методом ПЦР и Вестерн-блота оценивали уровень экспрессии мРНК и содержание белков HIF-1 и PND2, а также методом ИФА продукцию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов клетками селезенки; третьей группе животных внутрибрюшинно вводили ЛПС *E. Coli* O26:B6 в дозе 15 мг/кг, через 24 ч их выводили из эксперимента. Методом ИФА оценивали содержание С-реактивного белка, неоптерина и эндотоксина в сыворотке крови. С целью оценки выраженности

воспалительной реакции проводили морфометрическое исследование печени и легких. Статистическую значимость результатов оценивали с помощью критериев Крускала-Уоллиса и Данна.

*Результаты и обсуждение.* Выявлены возрастные особенности устойчивости к гипоксии, характеризующиеся различными уровнями экспрессии HIF-1 и PHD2 в печени. В группе новорожденных крыс выявлен высокий уровень экспрессии мРНК *Hif-1*, сочетающийся с низким содержанием белка HIF-1 и высоким – пролилгидроксилазы PHD2. Относительно низкий уровень экспрессии мРНК *Hif-1* у половозрелых крыс по сравнению с новорожденными и препубертатными, при высоком уровне белка HIF-1 и свободнорадикального окисления сочетается с наиболее низким уровнем активности PHD2. Показано, что препубертатные животные являются наименее устойчивыми к гипоксии и у них минимальный показатель времени жизни на критической высоте. У препубертатных животных уровень экспрессии мРНК *Hif-1* был статистически значимо выше, чем у половозрелых крыс. При этом активность PHD2 у препубертатных животных по сравнению с новорожденными крысами была ниже, а содержание белка HIF-1 в сравниваемых группах статистически значимо не различалось.

Наиболее выраженные проявления ЛПС-индуцированной системной воспалительной реакции в печени – дистрофия и некрозы, повышение содержания эндотоксина и маркеров острой фазы воспаления – неоптерина и С-реактивного белка, выявлены у препубертатных крыс. По-видимому, это связано с исходно низкой устойчивостью к гипоксии, а также особенностями функционального состояния иммунной системы. Наименее выраженные проявления системной воспалительной реакции обнаружены у новорожденных животных, что определяется максимальной исходной устойчивостью к гипоксии этой возрастной группы.

*Заключение.* Выявлены возрастные различия в исходной устойчивости к гипоксии, характеризующиеся различными уровнями экспрессии HIF-1 и PHD2 в печени. Установлено, что для новорожденных крыс характерен высокий уровень экспрессии мРНК *Hif-1 $\alpha$* , сопровождающийся низким содержанием белка HIF-1 и высоким – пролилгидроксилазы PHD2. Показано, что препубертатные животные являются наименее устойчивыми к гипоксии и характеризуются наименьшим показателем временем жизни на высоте. У препубертатных животных активность PHD2 значительно ниже по сравнению с новорожденными крысами, а содержание белка HIF-1 не различается. Это свидетельствует об участии дополнительных механизмов в регуляции содержания белка HIF-1 у препубертатных животных. Наиболее выраженные проявления ЛПС-индуцированной системной воспалительной реакции выявлены у препубертатных крыс,

что, вероятно, связано с исходно низкой устойчивостью к гипоксии, а также особенностями функционального состояния иммунной системы.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛОИДНОСТИ ЯДЕР КЛЕТОК ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС  
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОДНОКРАТНОЙ ГЛУБОКОЙ  
ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ**

*Долгатов А.Ю.<sup>1</sup>, Бобров И.П.<sup>1</sup>, Лепилов А.В.<sup>1</sup>, Долгатова Е.С.<sup>1</sup>, Корсиков Н.А.<sup>1</sup>,  
Крючкова Н.Г.<sup>1</sup>, Гулдаева З.Н.<sup>1</sup>, Бабкина А.В.<sup>1</sup>, Лушникова Е.Л.<sup>2</sup>, Бакарев М.А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул*

<sup>2</sup>*ФГБНУ Институт молекулярной патологии и патоморфологии «Федерального  
исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины»,*

*Новосибирск, [adolgatov@yandex.ru](mailto:adolgatov@yandex.ru)*

**STUDY OF THE PLOIDY OF THE LIVER CELL NUCLEI OF WHITE RATS  
UNDER THE INFLUENCE OF A SINGLE DEEP IMMERSION HYPOTHERMIA**

*Dolgatov A.Yu.<sup>1</sup>, Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Lepilov A.V.<sup>1</sup>, Dolgatova E.S.<sup>1</sup>, Korsikov N.A.<sup>1</sup>,  
Kryuchkova N.G.<sup>1</sup>, Guldaeva Z.N.<sup>1</sup>, Babkina A.V.<sup>1</sup>, Lushnikova E.L.<sup>2</sup>, Bakarev M.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Altai State Medical University, Barnaul*

<sup>2</sup>*Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology “Federal Research Center for  
Fundamental and Translational Medicine”, Novosibirsk*

*Введение.* Температура окружающей среды является одним из главных абиотических факторов, обеспечивающих гомеостаз человека и животных. Изменение теплового режима в сторону понижения температуры влечет за собой нарушения работы всех систем организма. В связи с этим очень важно изучать морфологические эквиваленты компенсаторно-приспособительных адаптационных механизмов при воздействии гипотермии на организм животных и человека.

*Целью* работы являлось исследование плоидометрических характеристик ядер гепатоцитов белых крыс Вистар при воздействии однократной глубокой иммерсионной гипотермии и в постгипотермическом периоде.

*Материалы и методы.* Исследование выполнено на 25 белых крысах линии Вистар. Гипотермию моделировали путем помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в воду температурой 5°C, при температуре окружающего воздуха 7°C. Критерием прекращения воздействия служило достижение животными ректальной температуры 20–

25°C, что соответствовало глубокой степени гипотермии. Время экспозиции было индивидуальным и в среднем составляло  $40 \pm 5$  мин. Животные выводились из эксперимента декапитацией непосредственно сразу после гипотермии, через 2, 7 и 14 суток. Контролем служили 5 животных, помещенных в индивидуальных клетках в воду температурой 30°C, при температуре окружающего воздуха 22–25°C. Для определения ploидности ядер гепатоцитов препараты окрашивали методом Фельгена с использованием холодного гидролиза в 5н. HCl в течение 1 часа 30 минут. В каждом случае определяли содержание ДНК в ядрах 25–30 интерфазных печеночных клеток, а также в ядрах 25 малых лимфоцитов в той же серии срезов, которые служили стандартом. Среднее содержание ДНК в ядре малого лимфоцита принимали за диплоидное значение (2с). Измерения осуществляли в сертифицированной морфометрической программе ВидеоТест-Морфология 5.2. («ВидеоТест», Санкт-Петербург) с помощью специализированных модулей «Стандарт» и «Плоидность». Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 10.0.

*Результаты* проведенного исследования показали, что в ядрах клеток печени крыс контрольной группы индекс накопления ДНК (ИНДНК) составил  $3,5с \pm 0,1$ . Ядра характеризовались четырьмя уровнями ploидности: на долю диплоидных (2с) гепатоцитов приходилось 20%, триплоидных (3с) гепатоцитов было 30%, тетраплоидных (4с) – 46% и октаплоидных (8с) – 4%. Непосредственно после проведения однократной глубокой иммерсионной гипотермии ИНДНК в ядрах был равен  $3,2с \pm 0,2$ . Гепатоцитов с ploидностью ядра 1с было – 3,4%, 2с – 43,8%, 3с – 16,85%, 4с – 21,35%, 5с – 4,5%, 6с – 2,25%, 7с – 6,7% и 8с – 1,15%. Через 2 суток после воздействия гипотермии ИНДНК в ядрах возрастал до  $5,7с \pm 0,2$ . Гепатоцитов с ploидностью ядра 1с было – 0%, 2с – 5%, 3с – 12,5%, 4с – 11,25%, 5с – 23,75%, 6с – 15%, 7с – 13,75%, 8с – 7,5%, 9с – 6,25%, 10с – 1,5%, 11с – 1,25%, 12с – 0% и 13с – 1,25%. Через 7 суток ИНДНК увеличивался до  $9,3с \pm 0,2$ . Гепатоцитов с ploидностью ядра 1с было – 0%, 2с – 0%, 3с – 0%, 4с – 0%, 5с – 1,4%, 6с – 1,4%, 7с – 6,8%, 8с – 16,4%, 9с – 32,9%, 10с – 27,4%, 11с – 5,5%, 12с – 2,7% и 13с – 5,5%. Через 14 суток ИНДНК составил  $5,0с \pm 0,2$ . Гепатоцитов с ploидностью ядра 1с было – 0%, 2с – 6,7%, 3с – 8,3%, 4с – 26,7%, 5с – 23,3%, 6с – 18,3%, 7с – 16,7%, 8с – 0%, 9с – 0%, 10с – 0%, 11с – 0%, 12с – 0% и 13с – 0%.

*Заключение.* Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что однократная глубокая иммерсионная гипотермия оказывала значительное влияние на ploидометрический профиль гепатоцитов экспериментальных животных. Непосредственно сразу после воздействия гипотермии отмечали резкое снижение синтеза ДНК в ядрах гепатоцитов, с появлением гаплоидных апоптотических клонов (3,4%), что

было обусловлено повреждающим действием гипотермии, а в постгипотермическом периоде, на 2–7 сутки эксперимента, вследствие адаптационных компенсаторно-приспособительных процессов происходило нарастание ИНДНК с возникновением полиплоидных клонов с высоким содержанием ДНК (до 13с).

## **ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОДСЧЕТА ЧИСЛА В-ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЕ РАКА ПОЧКИ**

*Долгатова Е.С.<sup>1</sup>, Бобров И.П.<sup>1</sup>, Черданцева Т.М.<sup>2</sup>, Долгатов А.Ю.<sup>1</sup>, Лепилов А.В.<sup>1</sup>, Климачев В.В.<sup>1</sup>, Лушникова Е.Л.<sup>3</sup>, Бакарев М.А.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»

<sup>3</sup>Институт молекулярной патологии и патоморфологии «Федерального  
исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины»,  
Новосибирск, [patanat@agmu.ru](mailto:patanat@agmu.ru)

## **PROGNOSTIC VALUE OF COUNTING THE NUMBER OF B-LYMPHOCYTES IN THE PERITUMOROUS ZONE OF KIDNEY CANCER**

*Dolgatova E.S.<sup>1</sup>, Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Cherdantseva T.M.<sup>2</sup>, Dolgатов A.Yu.<sup>1</sup>, Lepilov A.V.<sup>1</sup>,  
Klimachev V.V.<sup>1</sup>, Lushnikova E.L.<sup>3</sup>, Bakarev M.A.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul

<sup>2</sup>I. P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian  
Federation, Ryazan

<sup>3</sup>Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology “Federal Research Center for  
Fundamental and Translational Medicine”, Novosibirsk

*Введение.* Исследования прогностического значения воспалительных изменений в перитуморозной зоне (ПЗ) карцином привлекает внимание ученых в последнее время. При многофакторном анализе высокое содержание CD20+ лимфоцитов в ПЗ сарком мягких тканей являлось независимым фактором неблагоприятного прогноза (Sorbye et al., 2012). Плоскоклеточный рак легкого с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов характеризовался преобладанием CD20+ лимфоцитов в ПЗ (Баударбекова и др., 2017). Наличие в ПЗ выраженных инфильтратов с множественными лимфоидными фолликулами из CD20+ клеток ассоциировалось с диффузным типом рака

желудка и плохим прогнозом (Сенчукова и др., 2015). В литературе работ, посвященных изучению прогностической оценке В-лимфоцитов в ПЗ рака почки (РП) нами не обнаружено.

*Целью* исследования являлся анализ числа В-лимфоцитов в ПЗ РП и установление взаимосвязей с наличием метастазов и послеоперационным выживанием больных.

*Материалы и методы.* Изучен операционный материал 53 больных РП. Средний возраст пациентов составил  $56,7 \pm 1,2$  лет. Из них: 28 (52,8%) мужчин, 25 (47,2%) женщин. По стадиям заболевания пациенты распределились следующим образом: 30 (56,6%) наблюдений соответствовали I клинической стадии; 6 (11,3%) – II стадии; 10 (18,9%) – III стадии и 7 (13,2%) – IV стадии. С регионарными и отдаленными метастазами было 13 (24,5%) карцином, локализованных опухолей было – 40 (75%). По гистологическому строению светлоклеточный рак был в 28 (52,8 %) случаях, папиллярный рак в 10 (18,9 %) случаях, хромофобный рак в 10 (18,9 %) случаях и неклассифицируемый рак в 5 (9,4 %) случаях. Микропрепараты окрашивали при помощи моноклональных мышинных антител к CD97 $\alpha$  (клон НМ47, Vecton) по протоколу, указанному производителем. Среднее количество В-лимфоцитов рассчитывали в 3 полях зрения (площадь поля зрения 330 мкм<sup>2</sup>) при 400-кратном увеличении микроскопа при помощи компьютерной программы ImageTool. 3.0. Статистическую обработку материала производили с использованием статистического пакета Statistica 10.0. Данные считали достоверными при  $p < 0,05$

*Результаты.* Корреляционный анализ показал, что содержание В-лимфоцитов в ПЗ РП было взаимосвязано: с наличием метастазов ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,03$ ) и послеоперационной выживаемостью больных ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,025$ ). Анализ 5-летней послеоперационной выживаемости пациентов по Каплан-Майеру в зависимости от количества В-лимфоцитов в ПЗ РП показал, что при числе В-лимфоцитов в ПЗ  $< 56$ , доля выживших к 5-летнему сроку составляла 84%, а при числе В-лимфоцитов в ПЗ  $\geq 56$ , доля выживших к 5-летнему сроку уменьшалась до 54%. Применение log-rank-критерия показало, что различия между кривыми выживания были достоверны ( $p=0,03$ ). У больных с локализованными опухолями количество В-лимфоцитов в ПЗ составило  $42,1 \pm 7,9$ , а в ПЗ местнораспространенных карцином оно достоверно возрастало до  $97,7 \pm 12,2$  в среднем в поле зрения ( $p = 0,0000001$ ).

*Заключение.* Результаты проведенного исследования показали, что количественная оценка числа В-лимфоцитов в ПЗ может являться дополнительным прогностическим фактором развития метастазов и выживания больных при РП.

**ПЛОИДОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЯДЕР ГЕПАТОЦИТОВ БЕЛЫХ КРЫС  
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ В  
ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРЕДЫ ОХЛАЖДЕНИЯ**

*Долгатова Е.С.<sup>1</sup>, Долгатов А.Ю.<sup>1</sup>, Бобров И.П.<sup>1</sup>, Лепилов А.В.<sup>1</sup>, Корсииков Н.А.<sup>1</sup>,  
Крючкова Н.Г.<sup>1</sup>, Гулдаева З.Н.<sup>1</sup>, Бабкина А.В.<sup>1</sup>, Лушникова Е.Л.<sup>2</sup>, Бакарев М.А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул*

<sup>2</sup>*ФГБНУ Институт молекулярной патологии и патоморфологии «Федерального  
исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины»,*

*Новосибирск, [patanat@agmu.ru](mailto:patanat@agmu.ru)*

**PLOIDOMETRIC ANALYSIS OF HEPATOCYTE NUCLEI OF WHITE RATS  
EXPOSED TO EXPERIMENTAL HYPOTHERMIA, DEPENDING  
ON THE COOLING MEDIUM**

*Dolgatova E.S.<sup>1</sup>, Dolgатов A.Yu.<sup>1</sup>, Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Lepilov A.V.<sup>1</sup>, Korsikov N.A.<sup>1</sup>,  
Kryuchkova N.G.<sup>1</sup>, Guldaeva Z.N.<sup>1</sup>, Babkina A.V.<sup>1</sup>, Lushnikova E.L.<sup>2</sup>, Bakarev M.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Altai State Medical University, Barnaul*

<sup>2</sup>*Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology “Federal Research Center for  
Fundamental and Translational Medicine”, Novosibirsk*

*Введение.* Выраженность ответной реакции со стороны организма зависит от уровня температуры тела, достигнутой в ходе гипотермии, а также от физико-химических свойств окружающей среды. Так, охлаждение на воздухе (воздушная гипотермия) характеризуется контактом ограниченных участков поверхности тела с окружающей средой, что приводит к более длительному периоду снижению температуры и формированию локального повреждения. В тоже время при охлаждении в водной среде (иммерсионная гипотермия) наблюдается полный контакт с охлаждающим фактором, что сопровождается более интенсивным воздействием повреждающего фактора на организм, а это приводит к более интенсивной теплоотдаче, в результате которой период охлаждения занимает меньшее время.

*Целью* исследования являлось изучение плоидометрических характеристик ядер гепатоцитов белых крыс при гипотермии в зависимости от среды охлаждения.

*Материалы и методы.* Исследование выполнено на 50 белых крысах линии Вистар. Воздействие холодового фактора на печень животных изучали в зависимости от среды охлаждения на двух моделях гипотермии: однократной глубокой водной (иммерсионной)

(ГИГ) и однократной умеренной воздушной (УВГ). Животные были разделены на 3 группы: 1 группа - группа контроля ( $n=10$ ); 2 группа – животные которым проводили ГИГ ( $n=20$ ); 3 группа – животные которым проводили УВГ ( $n=20$ ). Однократную ГИГ моделировали путем помещения животных, находящихся в клетках, в воду температурой  $5^{\circ}\text{C}$ , при температуре окружающего воздуха  $7^{\circ}\text{C}$ , до достижения животными ректальной температуры  $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ . Время экспозиции было индивидуальным и в среднем составляло  $40 \pm 5$  мин. Однократную УВГ моделировали путем помещения животных, находящихся в клетках, в охлаждающую камеру при температуре воздуха –  $25^{\circ}\text{C}$ , до достижения ректальной температуры  $30^{\circ}\text{C}$ . Время экспозиции было индивидуальным и в среднем составило  $6 \pm 3$  часа. Животные выводились из эксперимента через 1, 2, 7 и 14 суток после прекращения охлаждения. Для определения плоидности препараты окрашивали методом Фельгена с использованием холодного гидролиза. В каждом случае определяли индекс накопления ДНК (ИНДНК) в ядрах 25–30 интерфазных печеночных клеток, а также в ядрах 25 малых лимфоцитов в той же серии срезов, которые служили стандартом. Измерения осуществляли в программе ВидеоТест-Морфология 5.2. («ВидеоТест», Санкт-Петербург). Статистическую обработку материала проводили при помощи пакета Statistica 10.0.

*Результаты* исследования показали, что в ядрах клеток печени крыс 1 группы исследования ИНДНК составил  $3,5 \pm 0,1$ . Во 2 группе исследования на 1 день эксперимента ИНДНК в ядрах гепатоцитов был равен  $3,2 \pm 0,2$ , на 2 день –  $5,7 \pm 0,2$ , на 7 день –  $9,3 \pm 0,2$  и на 14 день –  $5,0 \pm 0,2$ . В 3 группе на 1 день эксперимента, по сравнению с 2 группой, ИНДНК возрастал в 2,5 раза ( $8,05 \pm 0,2$ ), через 2 суток ИНДНК не отличался от 2 группы ( $5,5 \pm 0,1$ ), через 7 суток по сравнению с 2 группой ИНДНК уменьшался в 2,1 раза ( $4,4 \pm 0,1$ ) и через 14 дней ИНДНК был ниже в 1,5 раза, чем во 2 группе ( $3,4 \pm 0,1$ ).

*Заключение.* Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что среда охлаждения оказывала значительное влияние на плоидометрический профиль ядер гепатоцитов экспериментальных животных и сила этого влияния, прежде всего, была взаимосвязана с различным темпом охлаждения. При воздействии глубокой водной гипотермии (быстрый темп охлаждения) в гепатоцитах, непосредственно сразу после воздействия холодного фактора (1 день), отмечали выраженное снижение синтеза ДНК, что было обусловлено повреждением генетического синтетического аппарата клеток печени, а возрастание синтеза ДНК происходило в период адаптационных компенсаторно-приспособительных процессов на 7 сутки. При воздействии умеренной воздушной гипотермии (медленный темп охлаждения) синтез ДНК и адаптационные компенсаторно-приспособительные процессы в клетках печени возрастали уже на 1 день эксперимента.

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕБНЫХ МИНДАЛИН В  
УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

*Дубовая Т.К., Гуров А.В., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В.*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, [ermolaev2009@yandex.ru](mailto:ermolaev2009@yandex.ru)*

**MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PALATINE TONSILS  
UNDER CONDITIONS OF CHRONIC INFLAMMATION**

*Dubovaya T.K., Gurov A.V., Ermolaev A.G., Murzakhanova Z. V.*

*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

*Цель исследования* - оценить цитоархитектонику и функциональное состояние небных миндалин при хронической тонзиллярной патологии.

*Материалы и методы.* Проанализированы результаты морфологического исследования 166 образцов ткани небных миндалин, полученных от 166 больных, которым была выполнена тонзиллэктомия или тонзиллотомия. Все больные были разделены на 4 исследуемые группы. 1-ую группу составили 8 пациентов, перенесших тонзиллотомию по поводу заболеваний невоспалительной этиологии (образцы ткани условно здоровых пациентов); 2-4 группы составили пациенты с различными формами хронического тонзиллита (ХТ) в соответствии с клинической классификацией по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну. При этом во 2-ю группу были включены 11 больных с простой формой ХТ; в 3-ю группу – 64 пациента с ХТ токсикоаллергической формы (ТАФ I) с отсутствием эффекта от консервативной терапии; в 4-ю группу – 83 больных с ХТ ТАФ II. Для морфологического анализа использовались гистологические срезы, окрашенные гематоксилином Майера и эозином и по Массону. Дополнительно для оценки интенсивности воспалительных и реактивных изменений, а также визуализации иммуногистоархитектоники лимфоидной ткани миндалин проводилось иммуногистохимическое исследование со следующими антителами: CD79a, CD20, CD3, Vcl-2, Ki-67.

*Результаты.* При сравнительном анализе структурных изменений образцов пациентов с ХТ и условно здоровых пациентов, было обнаружено, что при всех формах ХТ происходят изменения в покровном эпителии, степень выраженности которых имеет прямую зависимость от формы и степени ХТ. Так же степень выраженности склеротической деформации, дисциркуляторных расстройств и хронической

воспалительной инфильтрации имеет прямую корреляцию с формой и степенью ХТ. Простая форма ХТ характеризуется минимальной выраженностью патологических изменений в миндалинах, проявляющимися слабо выраженной склеротической деформацией ткани, хронической воспалительной инфильтрацией, очаговыми паратонзиллярными дисциркуляторными расстройствами. При ХТ ТАФ I интенсивность патологических изменений нарастает, о чем свидетельствуют изъязвления части поверхности крипт, очаговая фолликулярная и паракортикальная гиперплазия лимфоидной ткани, умеренно выраженная склеротическая деформация ткани небных миндалин, умеренно выраженная хроническая воспалительная инфильтрация, очаговые паратонзиллярные кровоизлияния. При ХТ ТАФ II степень выраженности изменений достигает максимума. Эпителий крипт на значительном протяжении замещается соединительной тканью, уменьшается число лимфоидных фолликулов, наблюдается выраженная склеротическая деформация ткани небных миндалин, интенсивная хроническая воспалительная инфильтрация. Паратонзиллярно появляются мелкие фокусы перидуктальной хронической воспалительной инфильтрации. При окраске по Массону отмечается, что количество коллагеновых волокон в 3 группе больных в 2 раза, а в 4 группе – в 2,5 раза больше по сравнению с нормой. Межточное воспаление паратонзиллярных тканей сопровождает только ХТ ТАФ II. При ХТ простой формы и ХТ ТАФ I в миндалинах отмечается реактивная фолликулярная гиперплазия лимфоидных фолликулов. ХТ ТАФ II характеризуется угасанием иммунной функции миндалин на фоне резкого истощения лимфоидной ткани – уменьшения количества лимфоидных фолликулов. На поздних стадиях ХТ (ТАФ I и II) небные миндалины представляют собой хронический очаг инфекции, ввиду наличия в криптах конгломератов микроорганизмов. Комплекс структурных изменений во всех образцах миндалин, визуализированных при помощи иммуногистохимической окраски с Т- и В-клеточными маркерами, подтверждает реактивную фолликулярную и паракортикальную гиперплазию при простой форме ХТ и ХТ ТАФ I, а также позволяет достоверно определить редукцию лимфоидных фолликулов при ХТ ТАФ II. Экспрессия белка Vcl-2 обнаруживается в В-клетках памяти маргинальной зоны, что тем самым защищает лимфоциты, прошедшие клональный отбор, от апоптоза. В третьей группе больных, страдающих ХТ ТАФ I, отмечается повышенная пролиферативная активность клеток герминативного центра, а также повышенная экспрессия Vcl-2 в клетках зоны мантии, что коррелирует с морфологической картиной в виде реактивной фолликулярной гиперплазии. При ХТ ТАФ II отмечается снижение показателей пролиферативной активности и снижение уровня экспрессии белка –

ингибитора апоптоза Bcl-2, что является результатом структурно-функциональных изменений в миндалинах и свидетельствует о снижении их защитной функции.

*Заключение.* Хроническое воспаление в небных миндалинах приводит к изменению их цитоархитектоники и функционального состояния. Выявлена специфичность данных изменений в ткани небных миндалин при различных формах ХТ, что является основой для выбора оптимальной тактики лечения в зависимости от его формы и степени ХТ.

## **РОЛЬ МАКРОФАГОВ В РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ**

**Ельчанинов А.В.**

*ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, Москва*

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,*

*[elchandrey@yandex.ru](mailto:elchandrey@yandex.ru)*

## **MACROPHAGES IN LIVER REGENERATION**

**Elchaninov, A.V.**

*V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and  
Perinatology, Moscow*

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* Макрофаги являются ключевыми клетками, регулирующими регенерацию печени. Участие мигрирующих моноцитов/макрофагов костномозгового происхождения в репарации печени после 70% резекции остается дискуссионным.

*Цель исследования* – изучить масштабы рекрутинга Ly6C<sup>+</sup> макрофагов, оценить вклад пролиферации и клеточной гибели в поддержание численности макрофагов печени, изучить их профиль экспрессии мРНК и микроРНК макрофагов печени.

*Материалы и методы.* У самцов мышей линии BalbC воспроизводили модель регенерации печени после 70% резекции. Макрофаги выделяли с помощью магнитного сортирования по маркеру F4/80. У полученных макрофагов методом проточной цитометрии и иммуногистохимии изучали иммунофенотип, уровень пролиферации и клеточной гибели. Профиль экспрессии мРНК и микроРНК изучали с помощью Наностринга, данные подтверждали методом ПЦР-РВ, содержание белков определяли методом вестерн-блотта и ELISA.

*Результаты и обсуждение.* Резекция 70% паренхимы печени вызывает миграцию Ly6C<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> макрофагов в печень, начиная с 1 суток после операции, при этом в печени

уменьшается доля CD206+макрофагов. Также в ходе регенерации активируется пролиферация макрофагов, максимальный уровень которой отмечается на 3 сутки регенерации, уровень клеточной гибели не играет ведущей роли в поддержании численности макрофагов. В профиле экспрессии мРНК макрофагов регенерирующей печени преобладают гены, связанные с хемокиновыми сигнальными путями, а в профиле микроРНК – связанные с регуляцией метаболических путей печени.

*Заключение.* Популяция макрофагов печени, регенерирующей после 70% резекции, определяется несколькими гистогенетическими процессами: миграцией моноцитов/макрофагов, пролиферацией макрофагов и клеточной гибелью. В печень после резекции мигрирует большое количество макрофагов костномозгового происхождения, что является общей чертой репаративных процессов у позвоночных животных. Профиль экспрессии мРНК и микроРНК не позволяет определить фенотип макрофагов регенерирующей печени однозначно как про- или противовоспалительный. В макрофагах печени повышается экспрессия факторов хемоаттракции моноцитов и других лейкоцитов, при этом значительная часть генов и микроРНК, экспрессия которых изменяется, связаны с регуляцией пролиферации, клеточной гибели, а также метаболических процессов в печени.

## **ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОЦИТАРНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

***Ерофеева Л.М., Мнихович М.В.***

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,*

*[gystology@mail.ru](mailto:gystology@mail.ru)*

## **IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF LYMPHOCYTE INFILTRATION IN INVASIVE BREAST CANCER**

***Ерофеева Л.М., Мнихович М.В.***

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* Известно, что иммунная система способна как подавлять, так и стимулировать опухолевый рост (Pardoll DM., 2012). В связи с этим в настоящее время большое внимание отводится процессам взаимодействия опухоли с клетками иммунной системой. В литературе широко обсуждается вопрос о прогностической значимости инфильтрирующих опухоль лимфоцитов при различных типах злокачественных новообразований. В одних работах наличие опухоль инфильтрирующих лимфоцитов

связывают с более благоприятным прогнозом и с менее частым метастазированием в регионарные лимфатические узлы, в других, наоборот, выраженность лимфоплазмочитарной инфильтрации стромы опухоли считают признаком злокачественности (Azimi F. Et al., 2012, Schatton T. et al., 2014). В связи с этим исследования лимфоцитарного клеточного микроокружения при раке молочной железы являются актуальными.

*Цель исследования* – изучить клеточный состав лимфоидных образований и лейкоцитарных инфильтратов в молочной железе при инвазивном неспецифическом раке.

*Материалы и методы.* Исследование проводили на операционном материале 18 пациенток с морфологически верифицированным инвазивным раком молочной железы T1-4N+M0, в возрасте от 35 лет до 81 года. Средний возраст составил 63 года. Всем пациенткам выполнено хирургическое вмешательство. Неoadъювантной терапии пациентки не получали. Для морфометрического исследования кусочки опухоли, фиксированные в 10% забуференном формалине HistoSafe®, заливали в парафин (“Biovitrum”, Россия) по общепринятой методике. Исследование проводили с использованием антител к рецепторам эстрогена (SP1, Roche-Ventana), рецепторам прогестерона PgR (1E2, Roche-Ventana), к онкопротеину Her2 (Her2/neu Pathway 4B5 Roche-Ventana), к Ki-67 (Ki-67 30-9, Roche-Ventana). Фенотипирование иммунокомпетентных клеток проводили с использованием антител к белкам CD20, CD4, CD8, CD68, CD138. Процедура окрашивания производилась в автоматическом иммуногистостейнере Roche-Ventana BenchMark ULTRA по стандартным протоколам, постановка реакции сопровождалась позитивным и негативным контролем.

*Результаты и обсуждение.* По сочетанию экспрессии рецепторов к эстрогену (ER), прогестерону (PR), протоонкогену Her/2neu рассмотренные клинические случаи инвазивного протокового рака молочной железы неспецифического типа с участками дольковой карциномы 2-3 степени злокачественности (G2, G3) относились к Her/2neu-негативному и тройному негативному подтипу РМЖ и имели высокую пролиферативную активность опухолевых клеток по белку Ki-67 (35-40%). Во всех случаях наблюдалась выраженная лимфоцитарная инфильтрация ткани молочной железы. Выявлены особенности локализации и клеточного состава лимфоидных структур и лейкоцитарных инфильтратов в опухоли. В строме опухоли обнаруживаются плотные инфильтраты, окружающие опухолевые клетки в виде валиков. В междольковой соединительной ткани отмечается выраженный фиброз, выявляются диффузные лейкоцитарные инфильтраты и лимфоидные узелки. Интратуморальные лимфоидные скопления (узелки) более чем на

60% состоят из лимфоцитов, среди которых  $CD20^+$  и  $CD4^+$  лимфоциты преобладают над  $CD8^+$  лимфоцитами. Кроме лимфоцитов в большом количестве присутствуют плазмоциты и макрофаги. Количество деструктивно измененных клеток составляет порядка 5%. Среди стромальных клеток около 25% приходится на клетки фибробластического ряда и менее 2% на ретикулярные клетки. В интерстициальных инфильтратах около 50% составляют иммунокомпетентные клетки (лимфоциты и плазмоциты) и 50% - клетки фибробластического ряда. Среди лимфоцитов преобладающей субпопуляцией являются  $CD8^+$  клетки,  $CD20^+$  и  $CD4^+$  лимфоциты представлены практически в равных количествах. Содержание макрофагов ( $CD68^+$ ) достаточно высокое и в лимфоидных узелках, и в интерстиции, отмечается их группировка в непосредственной близости с опухолевыми клетками. В жировой ткани по периферии опухоли вдоль кровеносных и лимфатических сосудов встречаются плотные лейкоцитарные инфильтраты. Вокруг гемокапилляров преобладают плазматические клетки (около 25%), малых лимфоцитов менее 20%. Вокруг лимфатических капилляров преобладают лимфоциты (более 60%).

*Заключение.* Показано, что опухоли молочной железы с высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток характеризуются выраженной степенью инфильтрации иммунокомпетентными клетками и макрофагами с образованием узелков и узелково-подобных структур, которые преимущественно состоят из В-лимфоцитов и Т-хелперных клеток.  $CD8^+$ -цитотоксические лимфоциты преимущественно выявляются в интерстициальных инфильтратах. Макрофаги ( $CD68^+$ ) и плазматические клетки ( $CD138^+$ ) локализуются вблизи опухолевых клеток.

**ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ НА  
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ У МЫШЕЙ  
ПРИ ХОЛОДОВОМ СТРЕССЕ**

**Золотова Н.А., Джалилова Д.Ш., Цветков И.С., Мхитаров В.А.,**

**Михайлова Л.П., Макарова О.В.**

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,*

*natashazltv@gmail.com*

**INFLUENCE OF INITIAL HYPOXIA RESISTANCE TO MORPHOFUNCTIONAL  
CHANGES OF THE MICE COLON UNDER COLD STRESS**

**Zolotova N.A., Dzhililova Dz.Sh., Tsvetkov I.S., Mkhitarov V.A., Mikhailova L.P.,**

**Makarova O.V.**

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* Ранее было показано, что существуют индивидуальные различия устойчивости к гипоксии и стрессорным воздействиям. Стресс может способствовать развитию различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника. Установлено, что у низкоустойчивых к гипоксии животных воспалительные заболевания кишечника протекают тяжелее, чем у высокоустойчивых.

*Цель исследования* – охарактеризовать морфофункциональные изменения ободочной кишки у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных при холодном стрессе.

*Материалы и методы.* Выявляли высоко- (ВУ) и низкоустойчивых (НУ) к гипоксии половозрелых самцов мышей C57BL/6 по «времени жизни» в барокамере на высоте 10000 м над уровнем моря: НУ – менее 3 мин, ВУ – более 10 мин (Dzhalilova D.S. et al., 2019). Через месяц после разделения животных подвергали ежедневному 20-ти минутному холодному воздействию при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 2-х недель и выводили из эксперимента на 15 суток. Проводили гистологическое (гематоксилин и эозин), гистохимическое (альциановый синий, ШИК-реакция) и иммунофлуоресцентное (антитела к хромогранину А – эндокринные клетки, и к CD68 – макрофаги) исследование слизистой оболочки ободочной кишки. Для сравнения групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

*Результаты и обсуждение.* У мышей контрольных и опытных групп патологических изменений ободочной кишки не выявлено. У ВУ животных контрольной группы количество клеточных элементов в СПСО было выше, чем у НУ. При холодном

стрессе содержание клеточных элементов в СПСО у ВУ не изменялось, а у НУ мышей возрастало, что, вероятно, обусловлено миграцией лимфоцитов в барьерные органы. Содержание CD68-положительных макрофагов в слизистой оболочке и подслизистой основе ободочной кишки между всеми исследуемыми группами не различалось. Показатели объемной плотности бокаловидных клеток и содержания в них высокосульфатированных (окраска альциановым синим рН 1.0) и нейтральных (ШИК-реакция) между контрольными группами не различались, при холодовом стрессе возрастали у ВУ мышей, а у НУ не изменялись. Содержание в слизистой оболочке хромогранин А-положительных эндокринных клеток, преимущественно представленных у мышей серотонин-продуцирующими ЕС-клетками, не различалось между контрольными группами. При холодовом стрессе этот показатель возрастал как у НУ (в 2,7 раза), так и у ВУ (в 1,6 раза) мышей. Повышение содержания лимфоцитов в слизистой оболочке, продукции слизи бокаловидными клетками и числа серотонин-продуцирующих клеток, вероятно, является адаптивной реакцией на повышение проницаемости эпителиального барьера. По данным литературы, секреция кортиколиберина при стрессе вызывает дегрануляцию тучных клеток, высвобождение провоспалительных цитокинов и протеаз, что приводит к повышению проницаемости эпителиального барьера кишечника (Sgambato D. et al., 2017).

*Заключение.* При холодовом стрессе у половозрелых самцов мышей C57BL/6 выявлены изменения эпителиального барьера ободочной кишки, причем у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных они различаются. При холодовом стрессе у НУ мышей возрастает содержание клеточных элементов в СПСО, у ВУ – увеличивается объемная доля бокаловидных клеток и содержание в них нейтральных и высокосульфатированных муцинов. У животных обеих групп при холодовом стрессе в слизистой оболочке ободочной кишки повышается содержание серотонин-продуцирующих эндокринных клеток, но у ВУ увеличение более выражено. Наблюдаемые изменения эпителиального барьера ободочной кишки при холодовом стрессе носят адаптивный характер.

**СУТОЧНАЯ ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ МИКРОМОРФОМЕТРИЧЕСКИХ  
ПАРАМЕТРОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР В ВОЗРАСТЕ  
6 МЕСЯЦЕВ**

***Кириллов Ю.А.<sup>1</sup>, Макартеца Л.А.<sup>1</sup>, Козлова М.А.<sup>1</sup>, Арешидзе Д.А.<sup>1</sup>, Чернов И.А.<sup>2</sup>,  
Штемплевская Е.В.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,

[la.makartseva@outlook.com](mailto:la.makartseva@outlook.com)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет

**DAILY DYNAMICS OF SOME MICROMORPHOMETRIC PARAMETERS OF  
THE ADRENAL CORTEX OF WISTAR RATS AT THE AGE OF 6 MONTHS**

***Kirillov Y.A.<sup>1</sup>, Makartseva L.A.<sup>1</sup>, Kozlova M.A.<sup>1</sup>, Areshidze D.A.<sup>1</sup>, Chernov I.A.<sup>2</sup>,  
Shtemplevskaya E.V.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University

*Введение.* Суточная, или циркадная ритмичность (ЦР) физиологических функций является фундаментальным эндогенным процессом, в результате которого осуществляется согласование их широкого спектра. Нарушение ритмичности приводит к рассогласованию процессов в организме, как следствие – к дезадаптации и развитию десинхроноза. Десинхроноз представляет собой патологический синдром, который представляет собой «фундамент» для возникновения многих заболеваний (Anisimov V.N., 2019). Он является сильным стрессогенным фактором, активизирующим гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС), в том числе ее периферическое звено – надпочечник – источник стероидных гормонов, которые участвуют в развитии стресс-реакции необходимой силы и продолжительности в ответ на действие раздражителей из внешней и внутренней среды (Mazzella M. et al., 2020). Надпочечнику, как и любому другому органу, свойственна ЦР функционирования.

*Цель исследования* – изучение суточной динамики некоторых микроморфометрических параметров коры надпочечников крыс линии Вистар в возрасте 6 месяцев.

*Материалы и методы.* В эксперименте использовали 40 самцов крыс линии Вистар в возрасте 6 месяцев, массой тела  $300 \pm 20$  г. Животных содержали в условиях фиксированного светового режима (свет:темнота – 10:14) в течение трех недель. По

окончании эксперимента проводили эвтаназию животных в углекислотной камере с помощью метода временных срезов в 9<sup>00</sup>, 15<sup>00</sup>, 21<sup>00</sup> и 3<sup>00</sup>. Надпочечники извлекали и фиксировали в формалине, с дальнейшей проводкой и заливкой в парафин по стандартной методике. Морфометрические исследования проводили на гистологических препаратах надпочечников крыс с использованием программы «ImageJ» с соответствующими плагинами. Определяли площадь поперечного сечения клетки ( $S_{кл}$ ), площадь поперечного сечения ядра ( $S_{яд}$ ), ядерно-цитоплазматическое отношение ( $ЯЦО$ ), объем ядра ( $V_{яд}$ ) и коэффициент элонгации ядра клетки ( $L$ ) для клеток каждой зоны коры надпочечников (Автандилов Г.Г., 1973.). Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы «GraphPad Prism V6.01». Для оценки достоверности ЦР для параметров  $S_{яд}$  и  $ЯЦО$  применяли косинор-анализ с помощью приложений «Cosinor 2.4 for Excel 2000/XP» и «Cosinor Ellipse 2006»; при наличии достоверного ЦР определяли его амплитуду и акрофазу.

*Результаты и обсуждение.* Установлено наличие достоверного ЦР для всех исследуемых параметров клеток коры надпочечников. Акрофаза  $ЯЦО$  клубочковой зоны (КЗ) приходится на 8<sup>51</sup> часов, амплитуда составляет 0,01. Акрофазы  $ЯЦО$  пучковой (ПЗ) и сетчатой (СЗ) зон приходятся на 12<sup>36</sup> и 12<sup>12</sup> часов соответственно, амплитуда равна 0,024 для клеток обеих зон. Акрофазы ритма  $S_{яд}$  для всех зон приходятся на утренние часы: в 10<sup>56</sup> часов с амплитудой 0,87 мкм<sup>2</sup> для КЗ, в 11<sup>14</sup> часа при амплитуде 0,9 мкм<sup>2</sup> для ПЗ и в 7<sup>31</sup> часа при 0,42 мкм<sup>2</sup> для СЗ. При рассмотрении суточной динамики  $V_{яд}$  выявлено наличие максимума в утренние часы у клеток всех исследуемых зон коры надпочечников, минимальные значения приходятся на вечерние и ночные часы. Анализ суточной динамики  $L$  позволил установить, что максимальные значения для ядер клеток КЗ и СЗ приходятся на утренние часы, минимальные – на вечерние. Для ядер клеток ПЗ максимум наблюдается в ночные часы при минимуме в дневные.

*Заключение.* Проведенное исследование свидетельствует о наличии достоверных ЦР исследуемых параметров клеток всех зон коры надпочечников. Установлена четко выраженная суточная динамика  $V_{яд}$  и  $L$  у клеток всех исследуемых зон коры надпочечников.

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ  
СОДЕРЖАНИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЕ  
СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЧКИ**

*Климачев И.В.<sup>1</sup>, Бобров И.П.<sup>1</sup>, Черданцева Т.М.<sup>2</sup>, Мяделец М.Н.<sup>1</sup>,  
Климачев В.В.<sup>1</sup>, Лепилов А.В.<sup>1</sup>, Долгатова Е.С.<sup>1</sup>, Долгатов А.Ю.<sup>1</sup>, Лушникова Е.Л.<sup>3</sup>,  
Бакарев М.А.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»

<sup>3</sup>Институт молекулярной патологии и патоморфологии «Федерального  
исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины»,  
Новосибирск, [patan@gb11-brn.ru](mailto:patan@gb11-brn.ru)

**PROGNOSTIC VALUE OF QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE CONTENT  
OF MAST CELLS IN THE PERITUMOROUS ZONE OF LIGHT CELL KIDNEY  
CANCER**

*Klimachev I.V.<sup>1</sup>, Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Cherdantseva T.M.<sup>2</sup>, Myadelets M. N.<sup>1</sup>, Klimachev V.V.<sup>1</sup>,  
Lepilov A.V.<sup>1</sup>, Dolgatova E.S.<sup>1</sup>, Dolgатов A.Yu.<sup>1</sup>, Lushnikova E.L.<sup>3</sup>, Bakarev M.A.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul

<sup>2</sup>I. P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian  
Federation, Ryazan

<sup>3</sup>Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology “Federal Research Center for  
Fundamental and Translational Medicine”, Novosibirsk

*Введение.* В последние годы стромальные тучные клетки (ТК) активно изучаются при раке различных локализаций и при раке почки в том числе. ТК могут воздействовать на опухолевые клетки двояко: одни факторы, секретируемые ТК, могут способствовать прогрессии опухоли (гепарин, гистамин, IL-8, IL-10, VEGF, фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор стволовой клетки (SCF), ММП-2, ММП-9, триптаза), а другие медиаторы обладают возможностью задерживать рост новообразований (IL-1, IL-4, IL-6, фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ )).

*Цель исследования* – провести анализ плотности распределения ТК в перитуморозной зоне (ПЗ) светлоклеточного рака почки и выявить взаимосвязи с

клинико-морфологическими факторами прогноза и послеоперационной выживаемости больных.

*Материалы и методы.* Изучен операционный материал 71 больного светлоклеточным раком почки. Средний возраст пациентов составлял  $56,9 \pm 0,8$  лет. Мужчин было 32 (45,1 %), женщин – 39 (54,9 %). При распределении пациентов по стадиям заболевания I клинической стадии (T1N0M0) соответствовали 42 (59,1 %) наблюдений; II стадии (T2N0M0) – 7 (9,9 %) наблюдений; III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) – 14 (19,7 %) и IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, ТлюбаяN2M1, ТлюбаяNлюбаяM1) – 8 (11,3 %). Степень анаплазии опухолевых клеток оценивали по Fuhrman S.A. Степени анаплазии GI соответствовали 29 (40,8 %) опухолей, степени анаплазии GII – 16 (22,5 %) опухолей, степени анаплазии GIII - 16 (22,5 %) и степени анаплазии GIV – 10 (14,2 %). Карцином с регионарными и отдаленными метастазами было 21 (29,6 %), локализованных опухолей было – 50 (70,4 %). Средний размер опухолевого узла составил –  $6,8 \pm 0,3$  см. Материал фиксировали в 10% раствором забуференного нейтрального формалина в течение 24 часов. ТК выявляли иммуногистохимическим методом с помощью моноклональных мышиных антител к CD117 (клон A4052, ДАКО). Вычисляли среднее число ТК в 3 полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$  при помощи программы Image Tool. 3.0. Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 10.0.

*Результаты.* Корреляционный анализ позволил выявить, что число ТК в ПЗ светлоклеточного рака почки коррелировало: со стадией заболевания ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,0001$ ); размером опухолевого узла ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,0001$ ); степенью анаплазии по Fuhrman ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,0001$ ) и наличием метастазов ( $r = 0,60$ ;  $p = 0,0001$ ). У пациентов с I клинической стадией заболевания среднее количество ТК в ПЗ составило  $2,0 \pm 0,1$ , со II стадией –  $2,3 \pm 0,3$ , с III стадией -  $6,3 \pm 0,8$  ( $p = 0,01$ ) и с IV стадией –  $7,6 \pm 1,1$ . При степени анаплазии GI содержание ТК в ПЗ составило  $1,4 \pm 0,1$  ( $p = 0,05$ ), при GII -  $1,7 \pm 0,1$  ( $p = 0,0000001$ ) при GIII –  $5,8 \pm 0,8$  ( $p = 0,0000001$ ) и при GIV –  $23,1 \pm 1,7$  ( $p = 0,0002$ ). При размере опухолевого узла  $< 7,0$  см число ТК было равно  $2,3 \pm 0,2$ , а при размере  $\geq 7,0$  см оно достоверно увеличивалось до  $6,1 \pm 0,8$  ( $p = 0,0000001$ ). У больных с локализованными опухолями количество ТК в ПЗ составило  $2,4 \pm 0,3$ , а в ПЗ местнораспространенных карцином оно достоверно возрастало до  $9,4 \pm 1,1$  ( $p = 0,0000001$ ). При анализе 5-летней послеоперационной выживаемости больных по методу Каплан-Майера в зависимости от плотности распределения ТК в ПЗ карцином обнаружено, что если число ТК в ПЗ было  $< 3,8$ , то кумулятивная доля выживших к 5-летнему сроку составляло 0,93 (93%), а когда

число ТК в ПЗ было  $\geq 3,8$ , то тогда кумулятивная доля выживших составила 0,45 (45%) (log-rank,  $p = 0,00001$ ).

*Заключение.* Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что плотность распределения ТК в ПЗ была взаимосвязана с рядом важных клиническо-морфологических факторов прогноза и послеоперационной выживаемостью больных светлоклеточным раком почки. Число ТК в ПЗ достоверно увеличивалось при III-IV стадиях заболевания, степенях анаплазии III-IV, размере опухолевого узла  $\geq 7$  см и при наличии метастазов. Количественная оценка содержания ТК в ПЗ может служить дополнительным фактором прогноза в совокупности с традиционными факторами.

**ОЦЕНКА РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ТКАНЕВЫХ СФЕРОИДОВ  
ИЗ КЛЕТОК НАДКОСТНИЦЫ НА *IN VIVO* МОДЕЛИ ДЕФЕКТА КОСТИ С  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТЕГРИРОВАННОГО С ТЕЛОМ БИОРЕАКТОРА**

**Ковалев А. В.<sup>1</sup>, Смorchков М.М.<sup>1</sup>, Миронов В. А.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова», Москва, [kovalyovav@cito-priorov.ru](mailto:kovalyovav@cito-priorov.ru)

<sup>2</sup>ЧУ «3Д Биопринтинг Солюшенс», Москва

**ASSESSMENT OF THE REGENERATIVE POTENTIAL OF TISSUE SPHEROIDS  
FROM PERIOSTEAL CELLS IN AN *IN VIVO* BONE DEFECT MODEL USING A  
BIOREACTOR INTEGRATED INTO THE BODY**

**Kovalev A.V.<sup>1</sup>, Smorchkov M. M.<sup>1</sup>, Mironov V. A.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Priorov Central Institute for Trauma and Orthopedics, Moscow

<sup>2</sup>3D Bioprinting Solutions, Moscow

*Введение.* Сфероиды — клеточные агрегаты, которые разрабатываются как бескаффолдные строительные блоки для тканевой инженерии и биопечати. В отличие от адгезивных клеточных культур сфероиды максимизируют межклеточные взаимодействия и воспроизводят внеклеточную трехмерную среду, а также связанные с ней факторы роста и сигнальные каскады, представляют интерес для разработки регенеративных технологий восстановления тканей, в том числе костной.

*Цель исследования* — изучить регенерационный потенциал сфероидов из клеток камбиального слоя надкостницы на животной модели критического дефекта свода черепа, закрытого сверху куполом *in vivo* биореактора, интегрированного с телом.

*Материалы и методы.* Эксперимент был проведен на половозрелых лабораторных белых крысах-самцах (150–170 г) с дефектом свода черепа критического размера, закрытым сверху куполом *in vivo* биореактора, интегрированного с головой животных моделей. Были использованы клеточные культуры камбиального слоя надкостницы бедренной кости. Сфероиды стандартного размера получали путем 3D-культивирования в агарозных лунках (MicroTissues Inc.®). Жизнеспособность сфероидов оценивалась с помощью метода LIVE/DEAD® CellViabilityAssays (ThermoScientific®). Проводилась аутотрансплантация сфероидов на твердую мозговую оболочку путем заполнения костного дефекта, снаружи сфероиды омывались питательной культуральной средой внутреннего пространства *in vivo* биореактора. Регенеративный потенциал оценивался по скорости адгезии и распластывания единичных сфероидов на поверхности твердой мозговой оболочки, а также кинетике слияния смежных сфероидов друг с другом. Проводилась морфометрия костного регенерата, световая и электронная микроскопия, микрокомпьютерная томография с 3D-реконструкцией.

*Результаты и обсуждение.* Исследования показали, что аутологичные сфероиды из камбиальных клеток надкостницы при аутотрансплантации в область критического дефекта свода черепа лабораторных крыс на твердую мозговую оболочку осаждаются под действием силы тяжести и проявляют адгезивные свойства при взаимодействии с реципиентной поверхностью: прилипают к твердой мозговой оболочке и постепенно распластываются, наблюдается тканевое слияние сфероидов друг с другом. Сфероиды стимулируют трансплантационную регенерацию костной ткани и обеспечивают восстановление анатомической целостности костей черепа. Соотношение объемов костных регенератов, образованных за счет трансплантационной регенерации и из сфероидов, требует более углубленного исследования.

*Заключение.* Объективная оценка регенеративного потенциала клеточных сфероидов на животной модели *in vivo* с использованием количественного и прогностического анализа имеет важное значение для разработки новых конструкций остеогенных сфероидов и новых способов их трансплантации для эффективной стимуляции костной регенерации на месте дефектов свода черепа, которые не заживают самопроизвольно. Применение жидкостного *in vivo* биореактора способствует более эффективному приживлению сфероидов и повышению их регенеративного потенциала, жидкая среда в пространстве биореактора позволяет тестировать потенциальные молекулы и композиции биологических веществ, стимулирующих репаративный остеогенез и увеличивающих регенеративный потенциал сфероидов.

*Публикация выполнена в рамках научно-исследовательской работы, осуществляемой по государственному заданию в ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова»*

## **БАЗАЛЬНЫЕ МЕМБРАНЫ НА РАННИХ СТАДИЯХ ОРГАНОГЕНЕЗА ГОНАДЫ ЧЕЛОВЕКА**

*Кожухарь В. Г., Лукаш Ю. С., Скворцова М. Ю.*

*ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, [v.kojukhar@yandex.ru](mailto:v.kojukhar@yandex.ru)*

## **BASAL MEMBRANES IN THE EARLY STAGES OF HUMAN GONAD ORGANOGENESIS**

*Kozhukhar V.G., Lukash Y.S., Skvortsova M.Y.*

*Saint-Petersburg State Pediatric Medical University*

*Введение.* При развитии эмбриональной гонады большое значение имеют взаимодействия клеток различного происхождения и, прежде всего, целомического эпителия и производных мезенхимы. В связи с этим важно исследовать формирование базальных мембран эпителиальных структур на разных этапах органогенеза гонады, т.к. именно базальные мембраны играют роль барьеров между клетками, а нарушение целостности базальных мембран приводит к возможности непосредственных контактов между клетками разных эмбриональных зачатков.

*Цель исследования* – изучить формирование базальных мембран эпителиальных структур гонад зародышей человека от 28 сут. (закладка половых валиков) до 10 нед. внутриутробного развития (завершение морфологической дифференцировки пола гонад) при использовании классических методик и сравнить полученные результаты с таковыми при использовании специфических маркеров базальных мембран.

*Материалы и методы.* Исследованы зародыши человека от 28–30 суток (XIV уровень по Streeter) до 10 недель внутриутробного развития. Использованы окраски гематоксилином и эозином, железным гематоксилином по Гейденгайну, а для выявления базальных мембран – импрегнация серебром по методике Карупу, окраска азаном и ШИК-реакция. В качестве контроля применен метод трансмиссионной электронной микроскопии.

*Результаты.* У зародышей 28–33 суток развития эпителий полового валика отграничен ШИК-позитивной базальной мембраной. Последняя представляет собой

непрерывную пластинку, что особенно хорошо заметно на срезах, импрегнированных серебром по Карупу. При электронно-микроскопическом исследовании базальная мембрана представляет собой извилистую пластинку, повторяющую изгибы базальной поверхности эпителиальных клеток. Базальная мембрана непрерывна и всюду разграничивает эпителий полового валика и мезенхиму, образующую строму мезонефроса. У зародышей после 33 суток развития начинается формирование первичных половых тяжей, которые представлены участками целомического эпителия полового валика, врастающими в направлении мезонефроса. У зародышей человека названные тяжи тесно прилежат друг к другу и заполняют большую часть объема формирующейся гонады. Первичные половые тяжи окружены непрерывной базальной мембраной. Последняя отграничивает эпителиальные клетки на концах тяжей от мезенхимных клеток. Таким образом, эпителиальные клетки тяжей и мезенхимные клетки на данной стадии развития непосредственно не контактируют между собой. У зародышей после 35 сут. развития объем гонады значительно увеличивается прежде всего за счет разрастания первичных половых тяжей. Начинается формирование собственной базальной мембраны поверхностного эпителия, отделяющей его от первичных половых тяжей. На некоторых участках ее целостность нарушена. Между тяжами со стороны мезонефроса начинается врастание мезенхимных клеток. На концах первичных половых тяжей со стороны первичной почки целостность базальной мембраны также нарушена. В этих участках имеют место непосредственные контакты между клетками тяжей (целомический эпителий) и клетками мезонефральной природы. После 6-й недели внутриутробного развития начинается морфологическая дифференцировка гонады по мужскому типу, а с 7-й недели – по женскому типу. К 7-й неделе в гонаде ХУ из первичных половых тяжей формируются закладки извитых семенных канальцев. Они представляют собой тяжи эпителиальных клеток, которые полностью окружены непрерывной базальной мембраной. Поверхностный эпителий также имеет свою непрерывную базальную мембрану. В дальнейшем непрерывность базальных мембран как закладок извитых семенных канальцев, так и поверхностного эпителия сохраняется на всех этапах развития гонады по мужскому типу. В гонаде ХХ после 7-й недели развития начинается формирование коры яичника путем пролиферации клеток поверхностного эпителия. Его базальная мембрана в местах врастания эпителиальных клеток вглубь зачатка теряет целостность. В области формирующихся ворот яичника имеет место врастание эпителия не в виде отдельных тяжей, а по всей поверхности органа. В центральной части яичника столь выраженное разграничение коры и мозгового вещества не наблюдается.

*Заключение.* Результаты, полученные при использовании методик классической гистологии (при достоверном контроле электронной микроскопии), вполне согласуются с данными, которые были получены Heeren et al. (2015) при использовании маркеров коллагена IV типа (специфический компонент базальных мембран), фибронектина и ламинина. Более того, импрегнация по Карупу дает более информативную картину, чем применение специфических маркеров.

**ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И  
ЦИРКАДНОЙ РИТМИКИ МИКРОМОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ  
ПЕЧЕНИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЭТАНОЛА В РАЗЛИЧНЫХ  
СВЕТОВЫХ РЕЖИМАХ**

***Козлова М.А.<sup>1</sup>, Кириллов Ю.А.<sup>1</sup>, Арешидзе Д.А.<sup>1</sup>, Макарецва Л.А.<sup>1</sup>, Чернов И.А.<sup>2</sup>,  
Штемлевская Е.В.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына, Москва,  
[ma.kozlova2021@outlook.com](mailto:ma.kozlova2021@outlook.com)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет

**CHARACTERISTIC OF THE MORPHOFUNCTIONAL STATE AND  
CIRCADIAN RHYTHMICS OF MICROMORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE  
LIVER UNDER THE INFLUENCE OF ETHANOL IN DIFFERENT LIGHT REGIMES.**

***Kozlova M.A.<sup>1</sup>, Kirillov Y.A.<sup>1</sup>, Areshidze D.A.<sup>1</sup>, Makartseva L.A.<sup>1</sup>, Chernov I.A.<sup>2</sup>,  
Shtemplevskaya E.V.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University

*Введение.* Ритмичность функционирования – фундаментальное свойство живой материи. Значимыми факторами дезорганизации биоритмов являются злоупотребление алкоголем и нарушение режима света, повреждающее действие которых более всего проявляется в печени – центральном органе обеспечения гомеостаза (Пауков В.С. с соавт., 2018).

*Цель исследования* – изучение морфофункционального состояния печени крыс линии Вистар при экспериментальной хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) в условиях фиксированного светового режима и постоянного освещения.

*Материалы и методы.* Исследование проведено на 160 самцах крыс, содержащихся при фиксированном световом режиме (С:Т 10:14) и постоянном освещении с одновременной интоксикацией 15-% водным раствором этанола. Исследовано патоморфологическое состояние печени, ряд микроморфометрических показателей, наличие и характеристики циркадной ритмичности (ЦР).

*Результаты и обсуждение.* ХАИ при фиксированном световом режиме в течение 3 недель не вызывает существенных изменений исследованных параметров. Постоянное освещение приводит к значимым изменениям микроморфометрических параметров. Сочетанное воздействие постоянного освещения и ХАИ приводит к развитию алкогольного гепатита и наиболее значительным отклонениям исследованных параметров от нормы. В гепатоцитах всех трех экспериментальных групп существенно нарушаются ЦР.

*Заключение.* Выявлены значительные изменения в морфофункциональном состоянии печени и структуре ЦР исследованных параметров, наименее выраженные при ХАИ, значимые – под действием постоянного освещения, и в наибольшей степени – при совместном воздействии ХАИ и постоянного освещения.

## **A STUDY OF RAT DORSAL ROOT GANGLION GLIAL CELLS USING IMMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION OF GLUTAMINE SYNTHETASE**

***Kolos E. A., Korzhevskii D. E.***

*FSBSI “Institute of Experimental Medicine”, St. Petersburg, koloselena1984@yandex.ru*

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК СПИНОМОЗГОВОГО ГАНГЛИЯ КРЫСЫ С ПОМОЩЬЮ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ГЛУТАМИНСИНТЕТАЗЫ**

***Колос Е. А., Коржевский Д. Э.***

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург*

*Introduction.* The main structural elements of the dorsal root ganglion (DRG) are sensory neurons and glial cells. The satellite glial cells (SGCs) are the most poorly studied glial element of DRG. Currently, a wide range of immunohistochemical markers are used to detect SGCs: glial fibrillar acidic protein (GFAP), S100 protein, vimentin and the most selective marker of satellite glial cells - glutamine synthetase (GS) (Kolos, Korzhevskii, 2018). It is known that SGCs play an important role in maintaining glutamate homeostasis by participating in the deactivation of the perineuronal neurotransmitter. There are a few studies on detection of glutamine synthetase-

containing cells of the adult sensory ganglion (Miller et al., 2002; Saitoh, Araki, 2010), while studies on these cells in the prenatal period have not been performed.

*The aim of this study* was to detect glutamine synthetase-containing glial cells of the rat DRG in embryogenesis and after birth using immunohistochemical methods.

*Materials and methods.* We used embryos of Wistar rats at embryonic days 12–19 (n = 20), newborn (n = 5) and mature (n = 5) rats. Cervical dorsal root ganglia (segments 3–5) were used for the study. Fragments of the rat spinal cord were fixed in zinc-ethanol-formaldehyde solution, dehydrated, and embedded in paraffin. Anti-glutamine synthetase antibody (clone GS-6, Chemicon, USA) was used. The product of the immunohistochemical reaction was visualized using diaminobenzidine DAB+ (Dako, Denmark).

*Results and discussion.* In the period from 12 to 17 embryonic days, cells containing glutamine synthetase were not found in DRG. This study demonstrated that differentiating glutamine synthetase-containing SGCs are present in the dorsal root ganglion on embryonic day 18. At this time the enzyme identified only in the perinuclear region of the small immature SGCs located in close proximity to sensory neurons. On embryonic day 19, the immunopositive cells are located around sensory neurons in accordance with topography of satellite glial cells in newborn and adult DRG.

In the present study, at the early stages of embryogenesis, groups of GS-immunopositive cells were found in the areas of the dorsal root entry zone and of the ventral root exit zone. These areas are transitional zones of the nerve roots on the border between the CNS and PNS. During embryonic development, specialized cells are present in this region - boundary cap cells (BCCs). In our study, it was shown that GS-containing BCCs are present close to the dorsal root entry zone and the exit zone of motor neuron axons, from the early embryonic period (embryonic day 14) to birth.

*Conclusion.* Thus, this study demonstrates for the first time that differentiating satellite glial cells of rat DRG contain glutamine synthetase from day 18 of embryonic development. Immunohistochemical detection of this enzyme allows them to differentiate them from developing Schwann cells and neuroblasts. It was established for the first time that the boundary cap cells, located at the border with the PNS, synthesize glutamine synthetase. It was noted that such cells are present in the area of the nerve roots during the period from the 14th day of embryonic development to birth.

## ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ГИСТОАРХИТЕКТониКИ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА

Колударова Е.М., Тучик Е.С.

*ФГБУ Российский центр судебно-медицинской экспертизы, Москва,*

*[koludarova@rc-sme.ru](mailto:koludarova@rc-sme.ru)*

## STRUCTURAL FEATURES AND HISTOARCHITECTONICS OF THE HUMAN CORPUS CALLOSUM

Koludarova E.M., Tuchik E.S.

*Russian Centre of Forensic Medical Expertise, Moscow*

*Введение.* В судебной медицине при диффузном аксональном повреждении мозга (ДАП) продолжается исследование мозолистого тела (МТ) как наиболее часто повреждаемой при этой форме черепно-мозговой травмы структуры мозга, направленное на поиск достоверных диагностических маркеров. Исследователями предлагаются отдельные признаки патоморфологических изменений в МТ без детализации их характеристик и взаимосвязи с особенностями гистоархитектоники этого анатомического образования, которое до сих пор всесторонне не изучено, а имеющиеся публикации по данному вопросу весьма противоречивы. В качестве доказательства также может служить невозможность научного объяснения причин возникающих осложнений после проведения каллозотомии у больных с неподдающейся терапевтическому лечению эпилепсии.

*Целью* работы явилось изучение на светооптическом уровне строения, гистоархитектоники и морфометрических параметров МТ.

*Материалы и методы.* Исследование выполнено на МТ 17 мужчин и 8 женщин, умерших в возрасте от 16 до 73 лет от различных ненасильственных и насильственных (исключая травму головы) причин. МТ изымали с применением разработанного нами оригинального способа его морфологического исследования; строение ткани МТ и серого покрова, архитектонику отростков нейронов, глиальных клеток и сосудистого русла изучали на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, по Нисслю, ИГХ методом (NFP [2F11] и GFAP).

*Результаты.* Установлены особенности строения и гистоархитектоники МТ:

–верхняя поверхность центральной части МТ представлена серым покровом, продольными полосками, являющимися слоем МТ шириной  $10,2 \pm 1,3$  мкм и толщиной от 57 мкм до 690 мкм, отграниченным парасагиттальными плоскостями, проходящими через борозду мозолистого тела на уровне наружного края латеральной продольной полоски;

—серый покров представлен мультиполярными нейронами, расположенными хаотично и локализованными в двух симметричных зонах вдоль МТ, по обе стороны от его средней линии между медиальными и латеральными продольными полосками в области ствола, а также единичными нейронами в области колена и валика; отростки нейронов серого покрова расположены параллельно друг другу и имеют направление, перпендикулярное отросткам нейронов подлежащей ткани МТ;

—продольные полоски являются слоем МТ и состоят из сети отростков фибриллярной астроглии с телами астроцитов и олигодендроглиоцитов, среди которых располагаются однонаправленные отростки нейронов;

—отделы МТ состоят из отростков нейронов, расположенных в основном параллельно друг другу, имеющих продольное направление на фронтальных и горизонтальных срезах, поперечное – на сагиттальных срезах, с разнонаправленными пучками отростков нейронов в области клюва, колена и валика; отростки нейронов имеют неровную поверхность, участки утолщений и фрагментарного уплотнения нейрофиламентов, различную толщину (в области колена и валика – менее 1 мкм, в области ствола – 3 мкм и более);

—на нижней поверхности МТ находится ИГХ-негативная NFP зона шириной от  $420 \pm 10,3$  мкм до  $580 \pm 11,8$  мкм на сагиттальном срезе, в пределах которой располагается ИГХ-позитивная GFAP зона, при этом отростки астроцитов располагаются более плотно, чем в подлежащей ткани МТ;

—отростки астроцитов неравномерной толщины, извитые, с утолщениями и закручиваниями, образуют сеть;

—сосудистое русло отделов МТ представлено разнонаправленной сетью сосудов микрогемодикуляции, а на нижней поверхности колена и ствола линейно на сагиттальном срезе расположены вены диаметром от 123 мкм до 1250 мкм, подразумевая характерную для МТ форму внутриколлагенного кровообращения, которая предполагает направление тока крови сверху вниз.

*Заключение.* Полученные результаты исследования будут иметь мультидисциплинарное значение при решении вопросов возможной фундаментальной роли МТ в патогенезе и танатогенезе ДАП, определения проявления патологических изменений в МТ при различных заболеваниях и состояниях, а также профилактики осложнений оперативного вмешательства, в частности каллозотомии, и их взаимосвязь с выявленными особенностями строения и гистоархитектоники МТ.

**НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОРМАЛЬНОГО ЭМБРИОНАЛЬНОГО  
РАЗВИТИЯ НЕЛЬМЫ, *STENODUS LEUCICHTHYS NELMA* (TELEOSTEI).**

**Кондакова Е.А.<sup>1,2</sup>, Богданова В.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБНУ ГосНИОРХ, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Университет,

[katekondakova1989@gmail.com](mailto:katekondakova1989@gmail.com)

**SOME ASPECTS OF THE NORMAL EMBRYONIC DEVELOPMENT OF  
INCONNU, *STENODUS LEUCICHTHYS NELMA* (TELEOSTEI)**

**Kondakova E.A.<sup>1,2</sup>, Bogdanova V.A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Berg State Research Institute on Lake and River Fisheries (GosNIORH), St. Petersburg  
branch of VNIRO*

<sup>2</sup>*St. Petersburg University*

*Введение.* Костистые рыбы представляют собой самую многочисленную и разнообразную группу позвоночных. При этом эмбриональное развитие подробно изучено лишь у немногих, преимущественно тепловодных видов. Для *Stenodus leucichthys nelma* (Coregonidae), ценного объекта холодноводной аквакультуры, характерно продолжительное развитие при низких температурах и вылупление на продвинутых стадиях развития (Буланов, 1979).

*Цель работы* – характеристика особенностей развития некоторых дефинитивных и временных структур на поздних эмбриональных стадиях *S. leucichthys nelma* с акцентом на развитие пищеварительной системы.

*Материалы и методы.* Зародыши нельмы были получены в результате естественного нереста на рыбноводном хозяйстве «Форват» на оз. Суходольское (Ленинградская область) осенью и зимой 2016-2017 годов. Зародышей инкубировали в аппаратах Вейса. Материал фиксировали жидкостью Буэна. Серийные парафиновые срезы в двух плоскостях были окрашены гематоксилином Карацци и эозином.

*Результаты.* В возрасте 45 суток после оплодотворения (п/о) развивается осевой комплекс органов. Хорда имеет вид «монетного столбика». Под хордой располагается гипохорда. На поперечных срезах головного участка эмбриона можно видеть широкий зачаток глотки и пищевода. В ростральной энтодерме имеется просвет. При рассмотрении в направлении спереди назад, клетки зачатка кишки располагаются радиально, затем такое расположение клеток становится менее выраженным, что указывает на развитие кишки в направлении спереди-назад. Просветы в зачатке кишки и пронефрических протоках

неразличимы на гистологических срезах. На этой стадии имеется хвостовая почка, состоящая из вытянутых, плотно упакованных клеток. Жировые капли распределены по желточному комплексу: прилежат к желточному синцитиальному слою или находятся внутри массы желтка. К 58 сут. п/ов переднем отделе тела в клетках хорды заметна вакуолизация и их подразделение на два типа. Продолжается формирование осевых структур из материала хвостовой почки. Образовался сплошной просвет кишки; ее эпителий простой, столбчатый. Между ростральной и кишечной энтодермой просвет прерывается. Появляется зачаток печени. Хорошо видны просветы в пронефрических протоках. Различимы волокна скелетной мускулатуры. Сердечная трубка подразделена на отделы. К 87 сут. п/о устанавливается эритроцитарное кровообращение. Морфологически различимы зачатки печени и поджелудочной железы. Большинство жировых капель слилось в одну, расположенную в передней части желточного комплекса. В хвостовом отделе завершается дифференцировка клеток хорды. К 4,1 месяцам (128сут. п/о) начинается дифференцировка клеток пищеварительной системы. Эпителий ротоглоточной полости плоский, однослойный. Хорошо видны зачатки нижних глоточных зубов. В пищеводе встречаются единичные слизистые клетки. В сосудах печени заметны клетки крови. В сердце образуются трабекулы желудочка; сердечные клапаны еще не сформировались. Вблизи от вентральной аорты располагаются фолликулы щитовидной железы.

*Заключение.* Нами были получены первые данные о некоторых важных событиях нормального развития нельмы на поздних эмбриональных стадиях. Особенности этого вида как представителя сиговых является раннее формирование просвета кишки и дифференцировка ее клеток, а также раннее появление наполненных коллоидом фолликулов щитовидной железы.

Авторы благодарят РЦ РМиКТ СПбГУ. Работа выполнена в рамках проекта «ProjectKS 4058 — ARCTAQUA».

## ГИПОКСИЯ ПРИ COVID-19 И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ (МИНИ ОБЗОР)

*Кондашевская М.В.*

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,*

*[histologist77@mail.ru](mailto:histologist77@mail.ru)*

## HYPOXIA IN COVID-19 AND POTENTIAL THERAPEUTIC TARGETS (MINI REVIEW)

*Kondashevskaya M.V.*

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

Заболевание, получившее название «COVID-19», провоцируемое вирусами семейства коронавирусов SARS-CoV-2 и MERS-CoV, проявляется широким спектром признаков и симптомов. В первую очередь вирус поражает ткани легких, что приводит к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) и системной гипоксии. Адаптивная реакция на недостаток кислорода происходит через транскрипционный комплекс HIF-1, вырабатываемый большинством клеток и который представляет собой гетеродимер, состоящий из HIF-1 $\alpha$  и HIF-1 $\beta$  субъединиц. HIF регулируются пролил-4-гидроксилазами HIF (PHD) и аспарагинилгидроксилазой HIF (FIN), которые при нормализации уровня кислорода способствуют быстрой деградации HIF. В экспериментах установлено, что при ишемии головного мозга HIF-1 $\alpha$  способен снижать экспрессию цитокинов и стимулировать рост сосудов, что помогает ишемизированным органам пережить гипоксию, тогда как нокдаун HIF-1 $\alpha$  приводит к увеличению экспрессии медиаторов воспаления. Было высказано предположение, что гипоксия подавляет избыточный ответ врожденного иммунитета через HIF-1 $\alpha$ . Показано также, что HIF-1 $\alpha$  участвует в регуляции экспрессии многих генов-мишеней, например, эритропоэтина и антиоксидантных ферментов, которые обладают такими благоприятными эффектами, как рост сосудов, предотвращение гибели клеток, миграции макрофагов, что уменьшает гипоксию тканей и воспалительный ответ. HIF-1 $\alpha$  может также спасти от повреждения жизненно важных органов сверхактивными иммунными клетками-антипатогенами, способствуя накоплению аденозина – продукта гидролиза АТФ, попадающего во внеклеточный матрикс при повреждении клеток вирусом.

В настоящее время показано, что HIF-1 $\alpha$  может транскрипционно воздействовать на все белки, необходимые для проникновения вируса в клетки хозяина: рецептор, находящийся на мембранах многих клеток хозяина – ангиотензинпревращающий

фермент 2 (ACE2), мембранный белок TMPRSS2 и важный для внедрения вируса фермент – металлопротеиназа ADAM17. Это предполагает, что активация HIF-1 $\alpha$  гипоксией может снижать скорость проникновения SARS-Cov2 в клетки. В связи с этим, напрашивается заключение, что гипоксия возникает как фактор защиты от вирусной инфекции.

Однако HIF-1 $\alpha$ , как и многие другие факторы, направленные на защиту организма хозяина, в неблагоприятных условиях (стресс, наличие хронических заболеваний и др.) может наносить ущерб собственному организму. В частности, HIF-1 $\alpha$  через посредство ADAM17 способен участвовать в процессинге фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), который значительно увеличивает эффективность привлечения клеток врожденного иммунитета и развития воспаления. Одновременно ADAM17 участвует в передаче сигналов интерлейкина-6 (IL-6) через его рецепторы, один из которых связан с клеточной мембраной (IL-6R), тогда как другой существует в растворимом состоянии (sIL-6R). В первом случае комплекс IL-6 $\rightarrow$ IL-6R включает защитную и регенеративную реакцию, тогда как комплекс IL-6 $\rightarrow$ sIL-6R индуцирует провоспалительный ответ и, возможно, цитокиновый шторм. На этом фоне инфицированные вирусом клетки, активация Т-хелперов 17-го типа играющие ведущую роль в мобилизации нейтрофилов–продуцентов активных форм кислорода (АФК), нейтрофильных сетей (NETs) и других компонентов, разрушающих не только вирусы, но и клетки хозяина, запускают порочный круг событий, включая митохондриальную дисрегуляцию, ацидоз, и, в конечном итоге, недостаточность биосинтеза АТФ.

Возможно, формирование при заболевании COVID-19 необычных для ОРДС особенностей – стремительное смещение баланса систем крови в сторону доминирования свертывающей системы, вплоть до развития коагулопатии, а также масштабный выброс провоспалительных цитокинов и хемокинов, вплоть до цитокинового шторма, обусловлено системной гипоксией, сверхэкспрессией HIF-1 $\alpha$  и/или нарушением процесса его деградации. В связи с этим, при многих видах патологии клиницисты стараются нивелировать эффекты гипоксии и избавиться от HIF-1 $\alpha$ .

Таким образом, важными терапевтическими мишенями могут быть: 1) рецепторные белки, необходимые для проникновения вируса в клетки хозяина; 2) гипоксия со сверхэкспрессией HIF-1 $\alpha$ , зависящая от уровня АФК; 3) снижение уровня АФК путем интенсификации выработки супероксиддисмутазы (СОД); 4) поддержание нормальной структуры гликокаликса эндотелия сосудов и эпителия альвеол; 5) восстановление баланса систем крови; 6) снижение экспрессии цитокинов, индуцирующих

рекрутирование провоспалительных клеток в поврежденные ткани; 7) сокращение числа нейтрофилов.

Высокомолекулярный и некоторые разновидности низкомолекулярного гепарина проявляют свое защитное действие в отношении всех указанных терапевтических мишеней COVID-19.

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ ОТВЕТ ОРГАНИЗМА МЫШЕЙ F1  
(C57BL/6 X DBA/2) НА НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СТИМУЛЫ ПРИ  
ГИППОКАМПЭКТОМИИ**

*Кондашевская М.В.<sup>1</sup>, Никольская К.А.<sup>2</sup>, Толченникова В.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ морфологии человека», Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,

[histologist77@mail.ru](mailto:histologist77@mail.ru)

**NEUROENDOCRINE RESPONSE OF MICE F1 (C57BL/6XDBA/2)  
TO NEUROBIOLOGICAL STIMULI AT HIPPOCAMPECTOMIA**

*Kondashevskaya M.V.<sup>1</sup>, Nikolskaya K.A.<sup>2</sup>, Tolchennikova V.V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow

*Введение.* Адаптационные реакции организма животных и человека на внешние вызовы в первую очередь заключаются в активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА), конечным этапом которой является усиление секреции глюкокортикоидов (ГК). В торможении реакции ГГА оси и снижении секреции ГК, участвует гиппокамп, играющий важную роль в когнитивных процессах, контроле пищевого поведения. При изучении когнитивных процессов у лабораторных животных для создания мотивационного состояния часто применяют пищевую депривацию (ПД).

*Цель исследования* – изучить особенности нейроэндокринных процессов при метаболических и когнитивных нагрузках в норме и при электрокоагуляции дорсального гиппокампа у самцов мышей F1 (C57BL/6×DBA/2).

*Материалы и методы.* Работа выполнена на 60 половозрелых самцах мышей F1 (C57BL/6×DBA/2) (питомник РАМТН), которых содержали в клетках по 10 особей. Исходная масса тела 20–22 г. Были сформированы следующие экспериментальные группы: 1) интактные мыши (ИМ), получавшие пищу ad libitum (ИМС); 2) ИМ, в условиях ПД (ИМПД) (23 ч); 3) ИМ при когнитивном напряжении (КН) на фоне ПД (ИМКН); 4)

гиппокампэктомированные (ГЭ) мыши, получавшие пищу *ad libitum* (ГЭС); 5) ГЭ мыши в условиях ПД (ГЭПД); 6) ГЭ животные при КН на фоне ПД (ГЭКН). Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с директивой Европейского парламента 2010/63/EU «О защите животных, используемых в экспериментальных целях» (от 22.09.2010 г.). ГЭ производили под наркозом (золетил) методом электролитического билатерального разрушения дорсального гиппокампа. КН создавалась у животных в условиях многоальтернативного лабиринта, где мыши в условиях свободного выбора должны были сформировать четырехзвенный пищедобывательный навык в циклической форме. Структура задачи по своей семантической сложности представляет модельный вариант интеллектуальной деятельности человека. Опыты длительностью 10-13 мин проводили при ПД (23 ч) ежедневно в течение 15 сут. ИФА методом, в крови, определяли уровень кортикостерона «IBL», свободного тестостерона «DBC», грелина, лептина и нейропептида Y (NPY) «LTD». Достоверность различий между выборками оценивали по критерию ANOVA, U-критерию Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0.05$ .

*Результаты.* Установлено, что животные всех 6-ти групп не имели статистически значимых различий по массе тела и уровню кортикостерона. Содержание тестостерона у контрольных мышей падало по мере нарастания градуса нейробиологического напряжения (НБН) в ряду ИМС→ИМПД→ИМКН, тогда как у ГЭ животных содержание этого гормона оставалось на уровне ГЭС. В то же время, если у мышей групп ГЭС и ГЭПД значения содержания тестостерона не отличались от соответствующих контролей, то у группы ГЭКН – превосходили ИМКН в 2 раза. Уровень гормона голода – грелина в норме не изменялся ни у одной контрольной группы, тогда как у ГЭ мышей грелин реагировал на каждое воздействие: при ПД – увеличивался в 1,6 раз по сравнению с ГЭС, но снижался в 3 раза при КН по сравнению с ПД и в 2 раза по сравнению с ГЭС. Следует отметить, что у групп ГЭС и ГЭПД уровень грелина был выше в 2,2 и 3,2 раза соответственно, чем у соответствующих групп контроля, однако не отличался при КН от ИМКН. Содержание гормона сытости – лептина уменьшалось по мере нарастания градуса НБН как в норме, так и при ГЭ. Разница наблюдалась лишь в том, что снижение значений этого гормона было более выражено у ГЭ мышей. NPY – гормон имеющий множество функций, в настоящее время считается одним из важных гормонов снижения тревожности и стресса. В норме содержание этого гормона возрастало при ПД и оставалось на этом же уровне при КН. Стоит подчеркнуть, что при ГЭ содержание NPY было значительно выше,

чем у соответствующих групп контроля и существенно возросло по мере повышения НБН.

*Заключение.* Таким образом, у мышей F1 (C57BL/6хCBA/2) гиппокампэктомия не сопровождалась стрессом, но отразилась на содержании тестостерона, уровне грелина, лептина и NPY. Полученные данные свидетельствуют о том, что, при ПД и КН, кроме гиппокампа ингибирующим действием на ГГА систему могут обладать и другие структуры мозга. Снижение уровня грелина и лептина в крови ГЭ мышей при КН может косвенно свидетельствовать об интенсивном использовании этих гормонов при активном функционировании мозга. Повышение уровня тестостерона и NPY, наблюдающееся у ГЭ животных при КН, вероятно, необходимо для обеспечения поведенческих реакций при формировании пищедобывательного поведения без участия гиппокампа.

## **ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРОЛИКОВ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ**

***Кондратенко А.А., Глушаков Р.И., Семенычев П.М.***

*ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург,  
[kondraa24@gmail.com](mailto:kondraa24@gmail.com)*

## **INFLUENCE OF THE THYROID STATUS ON THE MORPHOLOGICAL STATE OF THE LIVER OF RABBITS AT DAMAGE WITH TETRACHLOROMETHANE**

***Kondratenko A.A., Glushakov R.I., Semenychev P.M.***

*Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg*

*Введение.* Распространенность, полиэтиологичность и терапевтическая резистентность цирроза печени актуализирует поиск его факторов риска и прогрессии. Патология щитовидной железы является независимым предиктором прогрессии болезней печени. Моделирование заболеваний на животных – удобный инструмент изучения их патогенеза и прогрессии, позволяющий дать комплексную оценку, не всегда возможную в клинических исследованиях. Целью исследования было оценить влияние тиреоидного статуса на морфологическое состояние печени при поражении тетрахлорметаном (CCl<sub>4</sub>).

*Материалы и методы.* Были проведены исследования на беспородных половозрелых кроликах, массой 1,5-2,0 кг. Экспериментальный гипертиреоз воспроизводили введением кроликам (n=2) L-тироксина (Berlin-ChemiMenarini) в дозе 50-75 мкг/кг один раз в двое суток в течение 76 дней. Для создания гипотиреоидного статуса кролики (n=2) получали пропилтиоурацил (ХауптФарма Берлин ГьбХ, Германия) в дозе

5,0 мг/100 г один раз в двое суток в течение 76 дней. Субстанции вводились внутривенно растворенные в 2,0 мл индифферентного геля через атравматичный полипропиленовый зонд. Модель поражения печени вызывали путем внутривенного введения 50% раствора  $CCl_4$  на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела два раза в неделю. Животных выводили из эксперимента передозировкой паров эфира. После стандартной обработки гистологические срезы толщиной 3-4  $\mu$ m и окрашивали гематоксилином и эозином. По результатам морфометрических измерений при помощи калиброванной окулярной сетки рассчитывали: показатель паренхиматозной плотности, показатель функциональной клеточной массы, индекс массы двухядерных клеток, показатель функционального кариоклеточного индекса. Для оценки пролиферативной активности гепатоцитов проводили иммуногистохимическое исследование препаратов печени моноклональными мышиными антителами Ki67 клон MIB1 (DAKO) в разведении 1:100. Степень трансдифференцировки звездчатых клеток Ито в миофибробластоподобные клетки исследовали иммуногистохимически с использованием моноклональных мышиных антител к  $\alpha$ -SMA клон 1A4 (Dako) в разведении 1:200. Использовали систему визуализации DAKO Envision с диаминобензидином. Статистическую обработку результатов проводили с помощью критерия Манн-Уитни (Statistica 7.0). За достоверные принимали значения на уровне значимости 0,05.

*Результаты и обсуждение.* Образование большого количества реакционно-активных метаболитов в результате токсического действия тетрахлорметана приводит к некрозу гепатоцитов. Токсическое поражение печени кроликов на фоне гипо- и гипертиреоза характеризовалось цитолитическими изменениями гепатоцитов и застойными явлениями, выраженным отеком, набуханием и дезорганизацией волокон коллагена. Перипортальное разрастание соединительной ткани и формированием тяжей между ложными дольками. Трансактивация звездчатых клеток Ито в миофибробластоподобные клетки была выражена сильнее в состоянии гипертиреоза. Трансдифференцированные звездчатые клетки печени активно секретируют белки внеклеточного матрикса (в основном коллаген 1 типа). Баланс синтеза и распада внеклеточного матрикса изменяется в сторону чрезмерного его накопления с разрастанием соединительной ткани. Показатели паренхиматозной плотности и функциональной клеточной массы уменьшались в равной степени при гипо и гипертиреозе вследствие разрастания стромы ( $p > 0,05$ ). Процессы репаративной регенерации, активируемые в ответ на повреждение, проявились увеличением ядерной массы и количества двухядерных клеток ( $p < 0,05$ ). Количество позитивных Ki67

гепатоцитов у животных с гипертиреозом достоверно было больше ( $p < 0,05$ ). Митогенное действие тиреоидных гормонов на гепатоциты осуществляется посредством нескольких механизмов, приводящих к экспрессии семейства транскрипционных факторов E2F и трансактивации генов S-фазы, циклинов и циклин-зависимых киназ. Под действием тиреоидных гормонов снижается уровень ингибиторов циклин-зависимых киназ p16 и p27, белков-супрессоров опухолей p53 и p73, участвующих в остановке роста и апоптозе. При этом активируется p21 и блокируется ингибирование ферментов циклин-зависимой киназы. Стимулируется путь передачи сигналов Ras-Raf-MEK-ERK.

*Заключение.* Состояние гипертиреоза приводит к большей активации клеток Ито в ответ на повреждение. В состоянии гипертиреоза активируются компенсаторные процессы регенерации. Изучение механизмов регенерации и участие в них стволовых клеток требуют проведения дальнейших исследований для поиска новых подходов к лечению цирроза печени.

#### **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУЧНЫХ КЛЕТОК СЕРДЦА КРЫС ВИСТАР ПРИ ОДНОКРАТНОЙ ГЛУБОКОЙ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ**

*Корсиков Н.А.<sup>1</sup>, Бобров И.П.<sup>1</sup>, Лепилов А.В.<sup>1</sup>, Долгатов А.Ю.<sup>1</sup>, Долгатова Е.С.<sup>1</sup>,  
Крючкова Н.Г.<sup>1</sup>, Гулдаева З.Н.<sup>1</sup>, Бабкина А.В.<sup>1</sup>, Лушникова Е.Л.<sup>2</sup>, Бакарев М.А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул

<sup>2</sup>ФГБНУ Институт молекулярной патологии и патоморфологии «Федерального  
исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины»,

Новосибирск, [nikkor94knaagmu@yandex.ru](mailto:nikkor94knaagmu@yandex.ru)

#### **MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF MAST CELLS OF THE HEART OF WISTAR RATS WITH A SINGLE DEEP IMMERSION HYPOTHERMIA**

*Korsikov N.A.<sup>1</sup>, Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Lepilov A.V.<sup>1</sup>, Dolgatov A.Yu.<sup>1</sup>, Dolgatova E.S.<sup>1</sup>,  
Kryuchkova N.G.<sup>1</sup>, Guldaeva Z.N.<sup>1</sup>, Babkina A.V.<sup>1</sup>, Lushnikova E.L.<sup>2</sup>, Bakarev M.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul

<sup>2</sup>Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology "Federal Research Center for  
Fundamental and Translational Medicine", Novosibirsk

*Введение.* Тучные клетки (ТК) сердца являются одними из важнейших клеток осуществляющих ремоделирование миокарда.

*Целью* исследования являлось изучение морфофункциональной активности ТК сердца крыс Вистар при однократной глубокой иммерсионной гипотермии (ГИГ).

*Материалы и методы.* В работе использовали 50 самцов белых крыс линии Вистар, массой тела 200-240 граммов. ГИГ вызвали путем помещения индивидуальных клеток с животными в воду температурой 5°C, при температуре окружающей среды 7°C, до достижения крысами ректальной температуры 20-25°C. Крысы выводились из эксперимента через 1, 2, 7 и 14 суток. Контролем служили 10 животных, которых помещали в клетках в воду температурой 30°C, при температуре окружающей среды 22–25°C. Для гистологического исследования вырезали 3-5 кусочков из левого желудочка сердца и фиксировали в 10% р-ре нейтрального формалина в течении 24-48 часов. Окрашивание ТК осуществляли при помощи набора «Толуидиновый синий для окраски тучных клеток» компании «Biovitrum» (Санкт-Петербург). Высчитывали среднее число ТК в 3 полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$  и количество компактных и дегранулирующих форм ТК. Морфометрию проводили с помощью программы «ВидеоТест-Морфология 5.2». Статистическую обработку данных осуществляли при помощи статистического пакета Statistica 6.0.

*Результаты* исследования показали, что в ткани сердца крыс контрольной группы при окраске толуидиновым синим ТК обнаруживали в перикарде, периваскулярной ткани и между кардиомиоцитами. Они имели округлую, вытянутую или неправильную форму, небольшой размер и были расположены поодиночке и группами. Число ТК в сердечной ткани интактных животных составила  $3,3 \pm 0,3$  в поле зрения при увеличении  $\times 400$ . Площадь клеток составила –  $82,5 \pm 3,6$  мкм<sup>2</sup>. Содержание компактных форм ТК было равно  $74\% \pm 5,4$ , дегранулирующих форм было  $26\% \pm 5,4$ . Дегрануляция осуществлялась по апокриновому типу с отделением от клетки небольших фрагментов цитоплазмы или гранул. На 1 день эксперимента ТК в ткани сердца располагались группами или поодиночке в периваскулярной ткани. Они были бледно-фиолетовой окраски, крупного размера, овальной или округлой формы. Количество ТК составило  $3,6 \pm 0,4$  в поле зрения, площадь клеток возрастала до  $126,3 \pm 4,8$  мкм<sup>2</sup>. Число ТК в состоянии дегрануляции составило –  $77,8\% \pm 6,1$ , при этом дегрануляция осуществлялась по мерокриновому типу с выраженными явлениями гранулоцитолита и опустошения клеток. Количество компактных форм ТК, по сравнению с контролем, уменьшилось до  $22,1\% \pm 6,1$ . На 2-ой день эксперимента ТК в ткани сердца располагались группами вокруг сосудов и в меньшей мере между кардиомиоцитами, имели фиолетовую окраску и преимущественно вытянутую форму. Количество ТК на данном сроке исследования в поле зрения

возрастало в 1,55 раза, а площадь клеток уменьшалась до  $108,8 \pm 3,0$  мкм<sup>2</sup>. Число компактных форм ТК возрастало в 2,7 раза, содержание дегранулирующих форм уменьшалось в 1,9 раза, преобладали явления апокриновой секреции. На 7-ой день эксперимента отмечали уменьшение числа ТК вокруг сосудов и возрастание их количества между кардиомиоцитами. На данном сроке эксперимента преобладали клетки удлиненной формы. Число ТК в поле зрения снижалось в 1,5 раза, площадь их уменьшалась до  $94,7 \pm 3,9$  мкм<sup>2</sup>. Число компактных форм ТК увеличивалось в 1,25 раза, а дегранулирующих уменьшалось в 1,6 раза. Дегрануляция происходила по апокриновому типу. На 14-й день эксперимента ТК были расположены поодиночке и группами, в основном, между кардиомиоцитами. Преобладали клетки малого размера и округлой формы. Количество ТК в поле зрения на данном сроке эксперимента уменьшалась в 1,6 раза, площадь клеток была равна –  $90,7 \pm 3,9$  мкм<sup>2</sup>. Число компактных форм ТК составило –  $77,8\% \pm 5,4$ , в состоянии апокриновой дегрануляции было  $22,2\% \pm 5,4$  клеток.

*Заключение.* Таким образом, изменения, происходящие в популяции сердечных ТК, обнаруженные в эксперименте, по нашему мнению, были связаны с процессами срочной адаптации. Высокая активность и ранее увеличение числа лейкоцитов в миокарде при ГИГ может служить важным фактором, который способствует препятствию развитию тромбоза сосудов микроциркуляторного русла вследствие активной секреции гепарина.

## **ПОЛОВЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ЛПС-ИНДУЦИРОВАННОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА**

***Косырева А.М., Макарова О.В.***

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,*

*[kosyreva.a@list.ru](mailto:kosyreva.a@list.ru)*

## **SEX AND AGE-DEPENDENT DIFFERENCES OF LPS-INDUCED SYSTEM INFLAMMATORY RESPONSE**

***Kosyreva A.M., Makarova O.V.***

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* По данным клинических исследований по сравнению с мужчинами у женщин реже развиваются острые септические состояния (Zhang et al., 2021), что, по-видимому, связано с уровнем половых стероидов и полиморфизмом генов, сцепленных с X-хромосомой, модулирующими развитие иммунного ответа. Однако большинство работ по изучению половых различий воспалительных и иммунных реакций у людей и

животных в норме и при различных заболеваниях касаются, в основном, периода половой зрелости, тогда как подобные исследования, проведенные в другие возрастные периоды, в литературе немногочисленны.

*Целью* работы было выявить половые и возрастные особенности ЛПС-индуцированного воспалительного и иммунного ответов у крыс Вистар.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на самцах и самках крыс Вистар трех возрастных групп: новорожденных, препубертатных и половозрелых. Через сутки после введения 15 мг/кг липополисахарида (ЛПС) *E.coli* O26:B6 в гистологических срезах оценивали число нейтрофилов в легких, площадь некрозов в печени, объемную долю функциональных зон тимуса и селезенки, число AnnexinV<sup>+</sup> апоптотически гибнущих клеток в тимусе, относительное и абсолютное количество субпопуляций лимфоцитов в периферической крови (CD3+CD4<sup>+</sup>, CD3+CD8a<sup>+</sup>, CD3-CD314<sup>+</sup>, CD4+CD25+Foxp3<sup>+</sup>), продукцию Кона активированными клетками селезенки провоспалительных (ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ ) и T $\chi$ 1/T $\chi$ 2 цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4). В сыворотке крови определяли содержание тестостерона, эстрадиола, кортикостерона, неоптерина, уровень эндотоксина, АЛТ и АСТ.

*Результаты.* По сравнению с новорожденными самками у самцов с СВО снижение содержания эстрадиола было более выражено, число нейтрофилов в легких было выше, а иммунные реакции характеризовались увеличением уровня продукции ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2 и абсолютного числа Т-регуляторных клеток в периферической крови, тогда как у самок на фоне менее выраженного снижения концентрации эстрадиола выявлены увеличение уровня эндотоксина, неоптерина и снижение продукции ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ , что свидетельствовало о супрессии иммунного ответа по T $\chi$ 1-типу.

По сравнению с препубертатными самками у самцов были выше выраженность воспалительных реакций в легких, некротических изменений в печени и уровень активности АЛТ и АСТ. Более выраженные воспалительные изменения в органах-мишенях – печени и легких у самцов препубертатного периода сочетались с увеличением концентрации кортикостерона и половых стероидных гормонов – эстрадиола и тестостерона, что является неблагоприятным прогностическим маркером развития сепсиса (Feng et al., 2014). Тяжелое течение СВО у самцов препубертатного периода сопровождалось значительным увеличением числа апоптотически гибнущих CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов в тимусе и снижением количества В-лимфоцитов в периферической крови. Менее выраженная апоптотическая гибель клеток тимуса у самок на 1-е сут. после введения ЛПС сочеталась со снижением количества Т-хелперов и Т-регуляторных

лимфоцитов в периферической крови, что отражает превалирование процессов миграции лимфоцитов в очаги воспаления над их гибелью.

В половозрелом периоде, как и в препубертатном, течение воспалительного ответа было более тяжелым у самцов, чем у самок. Это, по-видимому, связано с различным уровнем экспрессии генов иммунного ответа, расположенных в половых хромосомах, тогда как реакции иммунной системы при СВО, индуцированном ЛПС, модулируются половыми гормонами. Высокая физиологическая концентрация тестостерона у половозрелых самцов определяет более выраженную супрессию продукции про- и противовоспалительных цитокинов, снижение числа цитотоксических Т- и В-лимфоцитов по сравнению с самками.

*Заключение.* По сравнению с другими возрастными группами наиболее тяжелое течение воспалительного ответа при введении ЛПС наблюдается у животных препубертатного периода, который характеризуется низкими концентрациями эстрадиола и тестостерона. Но, несмотря на отсутствие различий в концентрации половых стероидов у самок и самцов препубертатного периода, нами показано, что течение воспалительного ответа более выражено у самцов, тогда как акцидентальная инволюция тимуса, снижение продукции про- и противовоспалительных цитокинов, числа Т-хелперов, цитотоксических и регуляторных Т-лимфоцитов у препубертатных животных обоего пола выражены в равной мере. Полученные данные следует учитывать при разработке новых подходов к персонализированному лечению инфекционно-воспалительных заболеваний лиц разного пола и возраста с учетом содержания половых стероидных гормонов, особенно у детей препубертатного возраста и пожилых людей.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО БИОПОЛИМЕРНОГО  
МАТЕРИАЛА, СОДЕРЖАЩЕГО БЕЛКОВО-ПЕПТИДНЫЙ КОМПЛЕКС ИЗ  
СЫВОРОТКИ КРОВИ, ДЛЯ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ**

**Краснов М.С.<sup>1</sup>, Шайхалиев А.И.<sup>2</sup>, Ямскова В.П.<sup>3</sup>, Сидорский Е.В.<sup>1</sup>,**

**Лозинский В.И.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,

Москва, [embrmsk@mail.ru](mailto:embrmsk@mail.ru)

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский

Университет), Москва

<sup>3</sup>ООО Институт проблем биорегуляции, Москва

**STUDY OF THE EFFICIENCY OF A NEW BIOPOLYMER MATERIAL  
CONTAINING A PROTEIN-PEPTIDE COMPLEX FROM BLOOD SERUM FOR  
MAXILLOFACIAL SURGERY**

**Krasnov M.S.<sup>1</sup>, Shaikhaliev A.I.<sup>2</sup>, Yamskova V.P.<sup>3</sup>, Sidorsky E.V.<sup>1</sup>, Lozinsky V.I.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>A.N. Nesmeyanov Institute of organoelement compounds of Russian Academy of Sciences,

Moscow

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the

Russian Federation (Sechenov University)

<sup>3</sup>Institute of Bioregulation Problems, Moscow

*Введение.* Развитие проблем пародонта связано с возникновением многих тяжелых соматических заболеваний. Одним из них является атрофия костной ткани челюстей, препятствующая применению имплантатов, которые должны восстановить функцию утраченных зубов. Для наращивания костной ткани челюстей используется ряд методик костной пластики, начиная от применения различных искусственных материалов до пересадки костной ткани тазовых костей. Все эти методики достаточно тяжело переносятся пациентами, являются дорогостоящими, часто не приносят желаемого результата. Ранее нами было показано, что использование криогелей, содержащих белково-пептидный комплекс (БПК), способствовало регенерации костного дефекта с полным формированием костной ткани (Краснов и др., 2019).

*Целью настоящей работы* явилась разработка и биотестирование нового губчатого полимерного материала, содержащего БПК, выделенный из сыворотки крови крупного

рогатого скота, на процессы остеогенеза при экспериментальном дефекте нижней челюсти у кроликов.

*Материалы и методы.* В качестве биосовместимого и биodeградируемого носителя БПК использовали широкопористую криогенно-структурированную губку (3D-криогель) на основе сывороточного альбумина (Rodionov et al., 2015). БПК получали из коммерческого препарата «Сыворотка крупного рогатого скота, инактивированная, стерильная», производства BioLot (Ямскова и др., 2004). Кроликам породы Шиншилла (24 кролика обоего пола, средняя масса 2 кг) в условиях общего обезболивания (внутримышечный наркоз Zoletil100) разрезом до 3 см в области угла нижней челюсти скелетировали костную ткань и создавали дефект фрезой диаметром 5 мм и глубиной 2-3 мм для установки альбуминовой губки, соответствующего размера. Каждому животному устанавливали по одному испытуемому образцу альбуминового криогеля. Были сформированы следующие группы: контрольная №1 – неоперированные животные; контрольная №2 – в область дефекта не вставляли криогели; контрольная №3 – в область дефекта вставляли криогели, не содержащие БПК; опытная №4 – в область дефекта вставляли криогели с БПК; опытная группа №5 – в область дефекта вставляли криогели с БПК, а также кролики принимали ежедневно водный р-р БПК. По окончании 30 суток эксперимента кроликов выводили из эксперимента, вырезали область дефекта в челюсти, приготавливали серийные гистологические срезы, которые изучали микроскопически.

*Результаты и их обсуждение.* У животных группы №2 полость раны заполнена тканевым детритом, между ним идет формирование новой кости, костный мозг не выражен. Наблюдается незрелая остеоидная ткань, лакуны не выражены. Волокнистая костная ткань, сосуды плохо представлены. В группе №3 в области дефекта наблюдали деградацию введенного криогеля и начало развития остеоинтегративных процессов, в результате которых формируется незрелая остеоидная ткань. Совершенно другая картина обнаруживается в группах №4 и №5: в области обширного дефекта наблюдается активное восстановление костной ткани как результат развития остеоинтегративных и остеоиндуктивных процессов. На месте дефекта формируются островки плотной костной ткани с небольшими очагами грубоволокнистой ткани, происходит практически полное разложение криогеля. Кроме того, под действием БПК, включенного в криогель, наблюдается практически полное восстановление нормальной костной ткани без формирования костной мозоли и измененной костной ткани, отличной от нативной. Вновь образованная кость плотная, с маленькими лакунами. Идет формирование плотной зрелой остеоидной ткани с формированием остеонов, гаверсовых каналов и костного мозга, восстановление костной альвеолярной ткани и пластинчатой плотной кости.

*Заключение.* Полученные результаты показали, что применение криогелей, содержащих БПК, вызывает регенерацию костной ткани в области экспериментального обширного дефекта нижней челюсти у кроликов *in vivo*, которая развивается по механизму эпиморфной регенерации.

## **ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЯДЕРНОГО ХРОМАТИНА КЛЕТОК ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИПОТЕРМИИ**

*Крючкова Н.Г.<sup>1</sup>, Бобров И.П.<sup>1</sup>, Лепилов А.В.<sup>1</sup>, Долгатов А.Ю.<sup>1</sup>, Долгатова Е.С.<sup>1</sup>,  
Корсиков Н.А.<sup>1</sup>, Гулдаева З.Н.<sup>1</sup>, Бабкина А.В.<sup>1</sup>, Лушников Е.Л.<sup>2</sup>, Бакарев М.А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул

<sup>2</sup>ФГБНУ Институт молекулярной патологии и патоморфологии «Федерального  
исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины»,

Новосибирск, [cruckova@yandex.ru](mailto:cruckova@yandex.ru)

## **FEATURES OF THE STATE OF NUCLEAR CHROMATIN OF RAT LIVER CELLS AFTER EXPOSURE TO HYPOTHERMIA**

*Kryuchkova N.G.<sup>1</sup>, Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Lepilov A.V.<sup>1</sup>, Dolgатов A.Yu.<sup>1</sup>, Dolgatova E.S.<sup>1</sup>,  
Korsikov N.A.<sup>1</sup>, Guldaeva Z.N.<sup>1</sup>, Babkina A.V.<sup>1</sup>, Lushnikova E.L.<sup>2</sup>, Bakarev M.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Altai State Medical University, Barnaul

<sup>2</sup> Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology “Federal Research Center for  
Fundamental and Translational Medicine”, Novosibirsk

*Введение.* Хроматин клеточного ядра может быть представлен либо в деконденсированной, функционально активной форме эухроматина, либо в функционально неактивной форме гетерохроматина. Соотношение этих форм зависит от функционального состояния клетки. Явление конденсации хроматина связано со снижением активности биосинтетической функции в ядре. Подобная реакция является неспецифическим ответом на действие повреждающих факторов. Состояние гетерохроматина при воздействии на организм стрессовых факторов исследуется в последнее время. Так, повышение доли гетерохроматина от общей площади ядра обнаруживали при высокой физической нагрузке, при интенсивном умственном труде, при свинцовой интоксикации, при воздействии магнитного поля и при гипертермии. Гипотермия является одним из самых мощных факторов воздействующих на организм

человека, но исследований где бы изучали динамику изменения морфологии гетерохроматина при холодовом стрессе в литературе нами не обнаружено.

*Целью* исследования являлось проанализировать динамику изменения состояния гетерохроматина в ядрах клеток печени крыс Вистар после воздействия однократной глубокой иммерсионной гипотермии.

*Материалы и методы.* Исследование проведено на 15 самцах крыс линии Вистар, массой 200-240 граммов. Животных ( $n = 10$ ) подвергали однократной глубокой иммерсионной (водной) гипотермии (ГИГ). ГИГ моделировали помещением животных в индивидуальные клетках в воду температурой  $5^{\circ}\text{C}$  при температуре окружающей среды  $7^{\circ}\text{C}$ , до достижения животными ректальной температуры  $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ . Время воздействия холодового фактора в среднем составляло  $40\pm 5$  мин. Непосредственно сразу после прекращения охлаждения животные выводились из эксперимента декапитацией. Контрольную группу составляли 5 крыс, которых в индивидуальных клетках помещали в воду температурой  $30^{\circ}\text{C}$ , при температуре окружающей среды  $22\text{--}25^{\circ}\text{C}$ . Для гистологического исследования кусочки ткани печени в течение 24 часов фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, после проводили обработку препаратов в автомате TISSUE-TEK VIPTM6 (Sakkura, Nagano Japan) с последующей заливкой в парафин в станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (Sakkura, Nagano, Japan). На роторном микротоме Ассу-Cut SRM (Sakkura, Китай) изготавливали срезы толщиной 5-7 мкм. В автостейнере TISSUE-TEK Prisma (Sakkura, Nagano, Japan) препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления гетерохроматина интерфазные гепатоциты окрашивали в 2% растворе орсеина на 45% уксусной кислоте, в течение 30 минут. Затем препараты фотографировали при помощи микроскопа Leica DM 750 (Германия) с цифровой видеокамерой Leica EC3 (Германия) при увеличении  $\times 1000$ . Определяли среднее количество гранул гетерохроматина на 1 ядро и их локализацию. Также с помощью морфометрической программы ВидиоТест-Морфология 5.2. проводили компьютерный анализ содержания доли гетерохроматина от общей площади ядра клетки. Исследовали не менее 25-30 ядер клеток. Статистическая обработка полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0.

*Результаты* проведенного исследования показали, что в ядрах клеток печени контрольной группы гетерохроматин был представлен в умеренном количестве и распределялся по всей кариоплазме, наиболее крупные блоки его приходились на околядрышковую зону. Небольшое количество гетерохроматина было локализовано вдоль кариолеммы. Среднее количество гранул гетерохроматина на 1 ядро составило  $4,7\pm 0,4$ , содержание гетерохроматина от общей площади ядра составило  $12,7\pm 0,5\%$ . После

воздействия гипотермии в ядрах гепатоцитов экспериментальных животных число гранул транскриптивно неактивного гетерохроматина по сравнению с нормой возрастала в 2,15 раз и составила  $10,1 \pm 1,1$  ( $p = 0,0003$ ), а доля гетерохроматина от общей площади ядра увеличивалась в 2,9 раза и составляла  $37,2 \pm 2,0\%$  ( $p = 0,0000001$ ). При этом гетерохроматин был представлен крупными блоками и локализовался исключительно вдоль кариолеммы.

*Заключение.* Таким образом, полученные данные показали, что воздействие ГИГ вызывало повышение степени конденсации хроматина в ядрах печеночных клеток. Повышение доли гетерохроматина в ядрах гепатоцитов свидетельствует о нарушении синтетической функции клеток печени при воздействии гипотермии.

**КАРДИО- И ГЕПАТО-ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ  
ДОЗ ДОКСОРУБИЦИНА И PLGA- ДОКСОРУБИЦИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ**

***V.V. Kudelkina, O.V. Makarova, I.S. Tsvetkov, A.M. Kosyreva***

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,*

*[verakudelkina8047@gmail.com](mailto:verakudelkina8047@gmail.com)*

***CARDIO- AND HEPATOTOXIC EFFECTS OF THERAPEUTIC DOSES OF  
DOXORUBICIN AND PLGA-DOXORUBICIN IN THE TREATMENT OF  
EXPERIMENTAL GLIOBLASTOMA***

***V.V. Kudelkina, O.V. Makarova, I.S. Tsvetkov, A.M. Kosyreva***

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* Наносомальная форма доксорубицина связанная с полилактидгликолидными PLGA частицами обладает высокой противоопухолевой эффективностью у крыс с глиобластомой 101.8. Однако терапевтическое действие Докс-PLGA недостаточно изучено.

*Цель исследования* – провести сравнительную оценку гепатотоксического и кардиотоксического действия разных форм доксорубицина при лечении глиобластомы 101.8 у крыс.

*Материалы и методы.* Проведено исследование на половозрелых самцах крыс Вистар с глиобластомой 101.8. После хирургической операции животные были разделены на 3 группы: без лечения ( $n=7$ ); с лечением доксорубицином (Teva, Израиль), ( $n=9$ ); с

лечением Докс-PLGA (ООО «Технология лекарств», Россия) (n=8). Раствор доксорубицина вводили животным внутривенно на 2, 5 и 8-е сут. после трансплантации опухоли. На 14-е сутки после имплантации ткани опухоли животных выводили из эксперимента. Морфологическую оценку состояния сердца и печени проводили с помощью световой микроскопии. В сыворотке крови определяли активность АЛТ, АСТ. Сравнение цифровых данных между экспериментальными группами проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса (ANOVA, comparing multiple independent samples). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

*Результаты и обсуждение.* Лечение крыс с экспериментальной глиобластомой 101.8 Докс-PLGA по сравнению с доксорубицином. По данным морфологического, гематологического и биохимического исследования оказывает менее выраженное кардиотоксическое и гепатотоксическое действие.

Воспалительные изменения в миокарде у животных, получавших Докс-PLGA, были менее выраженными и распространенными. При лечении глиобластомы крыс Докс-PLGA активности АСТ, общей и сердечной изоформ КФК были статистически значимо ниже, чем у животных с глиобластомой без лечения и получавших доксорубицин. Гепатотоксические эффекты Докс-PLGA были минимальными. В отличие от животных, леченных доксорубицином, при введении Докс-PLGA дистрофия гепатоцитов была слабо выраженной. Активность АЛТ во всех группах не отличалась от референсных значений.

*Заключение.* По сравнению с доксорубицином наносомальная форма Докс-PLGA при лечении экспериментальной глиобластомы 101.8 оказывает менее выраженное кардио- и гепатотоксическое действие.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАНОФОРМ ДОКСОРУБИЦИНА И ЛОПЕРАМИДА  
ПРОТИВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ**

***Куделькина В.В.<sup>1</sup>, Халанский А.С.<sup>1</sup>, Косырева А.М.<sup>1</sup>, Максименко О.О.<sup>2</sup>,  
Осипова Н.С.<sup>3</sup>, Гельперина С.Э.<sup>3</sup>***

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,  
[verakudelkina8047@gmail.com](mailto:verakudelkina8047@gmail.com)

<sup>2</sup>ООО Технология лекарств, Химки, Россия

<sup>3</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

**EFFICACY OF NANOFORMULATIONS OF DOXORUBICIN AND  
LOPERAMIDE AGAINST GLIOBLASTOMA**

***Kudelkina V.V.<sup>1</sup>, Khalansky A.S.<sup>1</sup>, Kosyreva A.M.<sup>1</sup>, Maksimenko O.O.<sup>2</sup>, Osipova N.S.<sup>3</sup>,  
Gelperina S.E.<sup>3</sup>***

<sup>1</sup>A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow,

<sup>2</sup>Drugs Technology LLC, Khimki

<sup>3</sup>D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia

*Введение.* Резистентность глиобластом (ГБ) к стандартной терапии является одной из основных проблем нейроонкологии. В связи с этим необходимы новые подходы к лечению ГБ, в частности, направленные против стволовых клеток ГБ. В клетках ГБ повышена экспрессия генов белков, метаболизирующих ксенобиотики глутатиона-S-трансферазы, альдегиддегидрогеназы и цитохрома P450, который, также способствует ангиогенезу в опухоли, а также белков множественной лекарственной устойчивости, в частности, Р-гликопротеина (Pgp), что снижает эффективность химиотерапии. Цитостатик доксорубицин (Докс), применяемый при лечении лейкозов, нейробластомы и др., показал свою эффективность *in vitro* и *in vivo* при его местном введении против ГБ. Докс увеличивает экспрессию опиоидных рецепторов на клетках ГБ, которые были обнаружены и на стволовых клетках ГБ. Лоперамид (Лоп) агонист  $\mu$ -опиоидных рецепторов, ингибитор  $Ca^{2+}$  каналов подавляет пролиферацию, выживание, миграцию и инвазию клеток опухоли, вызывает их гибель, в том числе стволовых клеток опухоли молочной железы, прямой кишки, ГБ и повышает их чувствительность к химиотерапии темозоломидом. Сверхэкспрессия  $Ca^{2+}$  каналов в ГБ связана с худшим прогнозом. Ингибирование  $Ca^{2+}$  каналов ослабляет кардиомиопатию, вызванную Докс. Лоп дозозависимо повышает цитотоксичность Докс против резистентных клеток опухоли

молочной железы. Эффективность высоких доз Лоп против ГБ и комбинации Докс и Лоп против стволовых клеток ГБ описана *in vitro*. Мы предположили, что можно повысить противоопухолевый эффект комбинации Лоп и Докс при включении их в наночастицы (PLGA-НЧ). Ранее был показан, морфиноподобный эффект Лоп и повышенный противоопухолевый эффект Докс при их включении в НЧ-PLGA, что указывает на прохождение через ГЭБ.

*Цель исследования* – сравнить противоопухолевую эффективность Докс и его наночастицы (Докс-PLGA) в комбинации с наночастицей Лоп (Лоп-PLGA) при ГБ 101.8.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на 45 крысах Вистар с интракраниальной ГБ. Противоопухолевую активность оценивали по средней продолжительности жизни (СПЖ), медиане (Me), увеличению продолжительности жизни (УПЖ). Препараты Докс, Докс-PLGA, Лоп-PLGA вводили в/в на 2,5,8 сут после имплантации в дозе 1,5 мг/кг Докс и 2мг/кг Лоп. В качестве растворителя применяли 1% раствор флюксамера Р 188. Животные были разделены на группы: 1) без лечения; 2) с лечением Докс; 3) с лечением Докс-PLGA; 4) с лечением Лоп-PLGA; 5) с лечением комбинацией Докс и Лоп-PLGA; 6) с лечением комбинацией Докс-PLGA и Лоп-PLGA.

*Результаты и обсуждение.* При совместном введении крысам с ГБ 101.8 Докс-PLGA и Лоп-PLGA отмечалось более выраженное терапевтическое действие: СПЖ составила 39 сут., УПЖ

149% относительно группы без лечения и 87% по сравнению со стандартной формой Докс (СПЖ 20 сут). СПЖ в группах животных, получавших только Докс-PLGA, составила 29 сут., и только Лоп-PLGA

32 сут. Комбинация стандартной формы Докс с Лоп-PLGA оказалась летально токсичной (СПЖ 13 сут.), однако опухоль не была обнаружена ни у одного животного данной группы. В тоже время комбинация Докс-PLGA и Лоп-PLGA не оказывала летального токсического действия. Лоп может сенсibilизировать клетки ГБ к Докс. В работе (Friesen C. et al., 2014) отмечено повышенное содержание Докс в клетках ГБ, индуцированное агонистом опиоидных рецепторов D/L-метадоном. Высокие концентрации D/L-метадона вызывали апоптоз в клеточных линиях лейкоза и ГБ и демонстрировали терапевтическое взаимодействие с темозоломидом. При анализе экспрессии генов разных образцов ГБ и других опухолей после воздействия лекарственных препаратов в систематическом инструменте Стар отмечена активность Лоп (He Z. et al., 2020), вызывающего аутофагическую гибель клеток (Zielke S. et al., 2018). Внутриклеточная инактивация Докс и Лоп может возникать в результате повышенных концентраций цитохрома P450, экспрессию которого в клетках ГБ индуцируют Лоп и

Докс. Можно полагать, что ингибирование данных ферментов, приведет к повышению противоопухолевой активности Докс в отношении ГБ.

*Заключение.* Применение комбинации Докс-PLGA и Лоп-PLGA при химиотерапии ГБ 101.8 привело к повышению сроков выживаемости животных без усиления токсических эффектов. Цитотоксичность комбинации Лоп-PLGA и Докс может быть связана с повышенным захватом и удержанием Докс в клетках ГБ, опосредованного Лоп-PLGA.

## **ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ KI-67, P53, NOTCH1 И NANOG В КЛЕТКАХ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

***Кудрявцев Г.Ю., Бабиченко И.И.***

*ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, [kgosha@mail.ru](mailto:kgosha@mail.ru)*

## **IMMUNOSTOCHEMICAL FEATURES OF KI-67, P53, NOTCH1 AND NANOG PROTEIN EXPRESSION IN PROSTATE ADENOCARCINOMA**

***Kudryavtsev G.Yu., Babichenko I.I.***

*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow*

*Введение.* В возрастной группе старше 60 лет рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто встречающимся злокачественным онкологическим заболеванием, опережая опухоли легких, трахеи и бронхов (Каприн А.Д., 2020). Во многом этому способствуют стандартизированные подходы к ранней диагностике заболевания, однако наравне с этим возрастает актуальность верификации более «агрессивных» форм рака, требующих радикального лечения. Несмотря на постоянное совершенствование подходов к гистологической классификации РПЖ, исследование ряда молекулярных маркеров и сигнальных путей является перспективной задачей для определения злокачественного потенциала опухоли.

*Целью работы* было выявить особенности экспрессии таких белков как Ki-67, P53, Notch1 и Nanog в клетках аденокарциномы предстательной железы различных прогностических групп.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на операционном и биопсийном материале, полученном от 98 пациентов, где после гистологического исследования была диагностирована ацинарная аденокарцинома. При морфологической оценке во всех

наблюдениях использовалась актуальная версия классификации по Глисону с последующим разделением на прогностические группы. Иммуногистохимическое исследование проводилось с антителами Ki-67 (Clone SP6, CellMarque, США), P53 (Clone D-07, Epitomics, США), Notch-1 (Clone EP1238Y, Abcam, США) и Nanog (CloneEPR2027, Epitomics, США).

*Результаты.* Экспрессия белка Ki-67 была выявлена в 96,7% наблюдений, а количество иммунопозитивных клеток прогредиентно возрастало с увеличением порядкового номера прогностической группы ( $r_s = 0,759$ ,  $p < 0,001$ ). Аналогичного рода корреляция была отмечена при сопоставлении выраженности экспрессии данного белка и стадией заболевания ( $r_s = 0,649$ ,  $p = 0,003$ ).

В нашей работе были использованы антитела к белку p53 серии D-07, позволяющее определять наличие в клетках как нативной («дикий») изоформы данного белка, так и «дикий» вариант. Стойкая ядерная экспрессия была получена в 70,4% наблюдений, а корреляционный анализ продемонстрировал наличие умеренно выраженной прямой связи между порядковым номером прогностической группы и выраженностью экспрессии P53 ( $r_s = 0,415$ ,  $p < 0,001$ ).

Положительная экспрессия белка Notch1 была выявлена чуть более чем в половине наблюдений (55,1%) причем наибольшее количество случаев относились к первой прогностической группе. В целом, как средние показатели иммунореактивности, так и количество наблюдений с положительной экспрессией снижались с нарастанием суммы баллов по Глисону ( $r_s = -0,375$ ,  $p = 0,025$ ).

Наименьшее количество случаев (43,9%) характеризовалось наличием положительной ядерной экспрессией белка Nanog. В клетках наиболее дифференцированных опухолей, относящихся к первой прогностической группе, данный белок не определялся, в то время как в 9 из 11 случаев РПЖ пятой прогностической группы была выявлена положительная экспрессия Nanog. Корреляционный анализ выявил наличие сильной прямой статистически значимой связи между выраженностью экспрессии белка Nanog и прогностической группой ( $r_s = 0,536$ ,  $p = 0,001$ ), а также стадией заболевания ( $r_s = 0,418$ ,  $p = 0,034$ ).

*Заключение.* Использование белка p53 в качестве прогностического маркера неблагоприятного течения РПЖ целесообразно, однако необходимо учитывать, что гиперэкспрессия данного белка (выявляемая антителами Clone D-07) может быть обусловлена как активацией противоопухолевого иммунитета, так и наличием мутантной изоформы, лишенной антионкогенного эффекта. Степень выраженности экспрессии трансмембранного белок Notch1 в целом снижается в наиболее злокачественных

вариантах РПЖ, что может быть связано с утратой механизма апоптоза опухолевых клеток. Исследование экспрессии белка Nanog, в норме отвечающего за поддержание полипотентности стволовых клеток, позволило установить, что отдельные клетки наиболее злокачественных вариантов РПЖ характеризуется наличием данного белка, и, следовательно, могут обладать признаками «раковой стволовой клетки». Таким образом, комплексная оценка экспрессии Ki-67, p53, Notch1 и Nanog в клетках РПЖ позволит выделить потенциально наиболее неблагоприятные варианты заболевания и в перспективе помочь разработать молекулярно-генетическую панель маркеров для выбора наиболее рациональной терапии.

### **РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ВЕНОЗНОГО РУСЛА ПИЩЕВОДА В УСЛОВИЯХ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

*Куликов С.В., Яльцев А.В., Углова П.Е.*

*ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет,*

*[kulikov268@yandex.ru](mailto:kulikov268@yandex.ru)*

### **REMODELING OF THE VENOUS CLEARANCE OF THE ESOPHAGUS IN THE CONDITIONS OF PORTAL HYPERTENSION**

*Kulikov S.V., Yaltsev A.V., Uglova P.E.*

*Yaroslavl state medical University*

*Введение.* Портальная гипертензия сопровождается сбросом крови в кавальный сосудистый бассейн в области дистальной части пищевода, где часто происходит аррозивное кровотечение, являющееся отражением наступившей сосудистой декомпенсации, которой предшествует период компенсаторной перестройки венозных коллекторов.

*Цель* нашего исследования является определение структурных изменений венозного русла пищевода при портальной гипертензии, а также определение их роли в компенсации нарушенной органной гемодинамики.

*Материалы и методы.* Исследовали фрагменты дистальной трети пищевода у 25 мужчин в возрасте 25-50 лет с алкогольным циррозом печени, умерших от причин не связанных с кровопотерей и 10 лиц такого же возраста, умерших от травм. В работе использован комплекс гистологических, морфометрических и статистических методик.

*Результаты и обсуждение.* В пищеводе, наряду с полнокровными расширенными венами с картиной стаза и флеботромбоза, встречались сосуды с равномерно и неравномерно утолщенными стенками, вследствие разрастания в них колагеновых и эластических волокон, а также гладкомышечных клеток. Кроме того, в венах появлялись мышечно-фиброзные и фиброзные пучки. Первые имели вид широких выступов, состоящих из переплетающихся миоцитов и колагеновых волокон и приводящих к щелевидному сужению просвета. Вторые приобретали неправильную, иногда причудливую форму, располагались на тонкой ножке, а на вершине утолщались, напоминая полипы, что способствовало формированию варикозной трансформации с депонированием крови. Толщина стенки вен возрастала в 1,7 ( $p < 0,001$ ) раза, а мышечно-фиброзных пучков – в 2 раза ( $p < 0,001$ ), по отношению к контролю.

*Заключение.* В условиях портальной гипертензии в нижней трети пищевода наблюдается ремоделирование вен, которое проявляется утолщением их стенок с сокращением миоцитов, что предотвращает прогрессирование венозной регургитации и венозного застоя. Появление особых регуляторов, в виде мышечно-фиброзных и фиброзных пучков, способствует депонированию или активному продвижению крови к сердцу. Все это компенсирует дисциркуляторные расстройства и отдалает вероятность развития пищеводного кровотечения.

## **РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ НА ФОНЕ СУПЕРИНВАЗИОННОГО ОПИСТОРХОЗА**

***Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Чернов И.А., Нашкова Л.Е.***

*ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»*

## **LIVER REGENERATION AFTER PARTIAL HEPATECTOMY AGAINST THE BACKGROUND OF SUPERINVASIVE OPISTORCHIASIS**

***Lazarev S.D., Bychkov V.G., Chernov I.A., Nashkova L.E.***

*Tyumen State Medical University*

*Введение.* Регенерация печени у млекопитающих изучена достаточно подробно, установлены межклеточные взаимодействия, в т.ч. стволовых клеток (СК), которые относят к факультативному пути регенерации (А.В. Ельчанинов, Т.Х. Фатхудинов, 2020). Репаративная регенерация после частичной резекции печени при суперинвазионном описторхозе (СО) изучается впервые.

*Цель исследования* – выявить особенности репаративной регенерации печени после частичной гепатэктомии (ЧГЭ) на фоне СО.

*Материалы и методы.* СО моделировали на сирийских хомяках массой 98–100 г., создавали 4 группы экспериментальных животных: I – контрольная (n = 10); II – модель СО создавали путем заражения хомяков (n = 168) 50 метацеркариями *Opisthorchis felineus*, суперинвазия 50 личинками; III – ЧГЭ у здоровых хомяков (n = 10); IV – СО + ЧГЭ (86 животных, резекция средней доли печени). Частичную гепатэктомию (по G.M. Higgins, R.M. Anderson, 1931) выполняли под эфирным наркозом – удаление доли органа, составляющую 17,3–17,7% массы печени. Препараты окрашивали гематоксилином Майера и эозином, по Ван Гизону, Слинченко, Самсонову, Браше, Хэйлу, Футу, В.В. Куприянову. ИГХ–исследование выполнялось на депарафинированных срезах толщиной 4–5 мкм. ИГХ–реакции проводили с использованием антител к Ki-67, CD31, CD34, Oct 4, CD117 и антитела к инсулину,  $\alpha$ -фетопротейну, цитокератину 7. При электронномикроскопическом исследовании препараты анализировали с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (“JEM – 100CX” (JEOL, Ltd., Япония).

*Результаты и обсуждение.* Установлено, что регенерация печени после ЧГЭ у здоровых сирийских хомяков принципиально не отличается от таковой у других лабораторных животных. После ЧГЭ на фоне СО выделены 3 зоны регенерации:

**Зона А** – культи срединной доли печени, характеризуется линией повреждения (альтерацией), кровоизлияниями, развитием воспаления с появлением в клеточных инфильтратах макрофагов, эозинофильных лейкоцитов, к 16 сут. эксперимента преобладают склеротические процессы, единичные островки из элементов холангиоцеллюлярного (ХЦД) и гепатоцеллюлярного (ГЦД) дифферонов.

**Зона В** примыкает к зоне А, имеет неровную границу из-за проникновения лучистых отростков коллагеновых волокон из соседних регионов, представлена пролиферирующими CD31, CD34, Oct 4, CD117–позитивными клетками диаметром  $26,48 \pm 0,53 \text{ P}\mu\text{m}$  (CV =  $6,3 \pm 1,4$ ), по длиннику  $44,90 \pm 1,47 \text{ P}\mu\text{m}$ , по поперечнику  $22,33 \pm 0,85 \text{ P}\mu\text{m}$ ; к 15 сут. после ЧГЭ на фоне СО данные элементы формируют эпителиальные структуры в виде желез, трубочек, клетки секретируют слизь, положительная реакция с антителами цитокератина 7; к 60 сут. наблюдаются железистые структуры и кисты, не имеющие связи с билиарной системой.

В **зоне С** с 1 сут. эксперимента наблюдается обильная пролиферация СК с дальнейшей дифференцировкой их в элементы ГЦД, к 60 сут. опыта регенераты представляют узелки и гепатоцеллюлярные аденомы, в клетках которых уже не

выявляется  $\alpha$ -фетопротеин, но обнаруживается билирубиностаз, формируются балки обычного строения, не образуются дольки печени.

При завершении экспериментов, взвешивание выявило увеличение массы органа при ЧГЭ у здоровых хомяков на 4,11% ( $7,6 \pm 0,32$  г), при суперинвазионном описторхозе — на 8,2% ( $7,9 \pm 0,79$  г), после частичной гепатэктомии + суперинвазионный описторхоз — на 24,7% ( $9,10 \pm 1,11$  г), масса печени здоровых хомяков составила  $7,3 \pm 0,14$  г.

*Заключение.* Регенерация печени после ЧГЭ у здоровых хомяков происходит за счет гипертрофии и гиперплазии гепатоцитов; репарация печени после ЧГЭ на фоне СО реализуется вследствие пролиферации и дифференцировки региональных СК – облигатный компонент, предсуществующие гепатоциты в процессе регенерации участвуют факультативно.

### **РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ПРОЦЕССАХ АДАПТАЦИИ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ К МНОГОКРАТНОЙ ГЛУБОКОЙ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ**

*Лепилов А.В.<sup>1</sup>, Бобров И.П.<sup>1</sup>, Гулдаева З.Н.<sup>1</sup>, Долгатов А.Ю.<sup>1</sup>, Долгатова Е.С.,  
Корсииков Н.А.<sup>1</sup>, Крючкова Н.Г.<sup>1</sup>, Бабкина А.В.<sup>1</sup>, Лушникова Е.Л.<sup>1</sup>, Бакарев М.А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул

<sup>2</sup>ФГБНУ Институт молекулярной патологии и патоморфологии «Федерального  
исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины»,

Новосибирск, [lepilov@list.ru](mailto:lepilov@list.ru)

### **THE ROLE OF MAST CELLS IN THE PROCESSES OF ADAPTATION OF LUNG TISSUE TO MULTIPLE DEEP IMMERSION HYPOTHERMIA**

*Lepilov A.V.<sup>1</sup>, Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Guldaeva Z.N.<sup>1</sup>, Dolgatov A.Yu.<sup>1</sup>, Dolgatova E.S.<sup>1</sup>,  
Korsikov N.A.<sup>1</sup>, Kryuchkova N.G.<sup>1</sup>, Babkina A.V.<sup>1</sup>, Lushnikova E.L.<sup>2</sup>, Bakarev M.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul

<sup>2</sup>Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology “Federal Research Center for  
Fundamental and Translational Medicine”, Novosibirsk

*Введение.* Проблема адаптации к воздействию факторов окружающей среды остается одной из важнейших в биологии и медицине, что объясняется увеличением воздействий на организм антропогенных и экологически неблагоприятных факторов.

*Целью* исследования являлся анализ морфофункциональной активности ТК легких крыс Вистар при многократной глубокой иммерсионной гипотермии (ГИГ).

*Материалы и методы.* Исследование было проведено на самцах крыс линии Вистар, массой 200-240 граммов ( $N = 45$ ). Животных подвергали однократной ( $n = 20$ ) и многократной ( $n = 20$ ) ГИГ. Гипотермию моделировали следующим образом: животных, которые находились в индивидуальных клетках, помещали в воду температурой  $5^{\circ}\text{C}$  при температуре окружающей среды  $7^{\circ}\text{C}$ . Воздействие холодового фактора прекращали, когда животные достигали глубокую степень гипотермии, критерием которой служила ректальная температура  $20-25^{\circ}\text{C}$ . Время воздействия холодового фактора в среднем составляло  $40 \pm 5$  мин. Непосредственно сразу после прекращения охлаждения, через 2, 7 и 14 дней животные выводились из эксперимента декапитацией, в каждой группе было по 5 крыс. Контрольную группу составляли 5 крыс, которых в индивидуальных клетках помещали в воду температурой  $30^{\circ}\text{C}$ , при температуре окружающей среды  $22-25^{\circ}\text{C}$ . Время экспозиции в контрольной группе соответствовало времени экспозиции в опытной группе. Для гистологического исследования кусочки ткани легких в течение 24-48 часов фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Плотность распределения ТК высчитывали в программе Image Tool 3.0. в 5 полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$ . Определяли значение индекса дегрануляции тучных клеток (отношение ТК в состоянии дегрануляции к общему числу анализируемых клеток выраженное в процентах). Морфометрию ТК осуществляли в морфометрической программе «ВидеоТест-Морфология 5.2.». Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0.

*Результаты* проведенного исследования показали, что норме в легких крыс ТК были видны вокруг бронхиол, бронхов, сосудов и в плевре. Плотность распределения ТК составила  $2,0 \pm 0,5$ . Площадь ТК была равна –  $82, \pm 3,5$   $\text{мкм}^2$ . Число ТК компактных форм –  $87\% \pm 10,1$ , ТК в состоянии дегрануляции было –  $23\% \pm 10,1$ . Сразу после воздействия гипотермии ТК определялись в перибронхиальной ткани. Они были крупного размера, бледно-фиолетового цвета. Площадь ТК составила  $190,5 \pm 10,9$   $\text{мкм}^2$ . Плотность распределения ТК составила  $2,9 \pm 0,8$ . Число ТК в состоянии дегрануляции составило –  $78\% \pm 16,1$ . Компактных форм было –  $22\% \pm 16,1$ . На 2 сутки эксперимента ТК располагались группами в стенках межальвеолярных перегородок. Плотность распределения ТК составила  $10,5 \pm 0,8$ . Площадь их была равна –  $124,2 \pm 7,0$   $\text{мкм}^2$ . Число компактных форм ТК составило  $42,7\% \pm 4,2$ , дегранулирующих форм было –  $56,3\% \pm 4,2$ . На 7 сутки эксперимента отмечали миграцию ТК к бронхиолам и бронхам, число ТК в межальвеолярных перегородках значительно уменьшалось. Плотность распределения ТК составила  $10,3 \pm 0,6$ , площадь –  $100,2 \pm 3,0$   $\text{мкм}^2$ . Компактных форм ТК было –  $54,5\% \pm 2,9$ ,

ТК в состоянии дегрануляции –  $45,3\% \pm 2,9$ . На 14-й день эксперимента ТК располагались преимущественно вокруг бронхиол и бронхов. Плотность распределения ТК на данном сроке исследования составила  $13,4 \pm 1,4$ , площадь –  $88,0 \pm 6,2$   $\mu\text{м}^2$ . Количество компактных форм ТК составило –  $58,5\% \pm 4,3$ , в состоянии дегрануляции было –  $42,5\% \pm 4,3$ .

*Заключение.* Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что при многократной ГИГ у крыс формировалась долговременная адаптация бронхолегочного аппарата к хроническому холодovому стрессу, которая характеризовалась высоким содержанием ТК и их дегранулирующих форм в ткани легких. Как известно, гипотермия приводит к гипоксии и повреждению тканей организма. Известно, что ТК экспрессируют рецепторы, которые реагируют на изменения парциального давления кислорода и углекислого газа, поэтому происходящая миграция из кровяного русла и последующая активация ТК при хроническом воздействии холодovого фактора является важным звеном компенсаторно-приспособительных и регенераторных процессов легкого при гипотермии.

**МИОДИСТРОФИЧЕСКИЕ И РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В  
ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТОЙ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ  
КОНЕЧНОСТЕЙ**

**Мавликеев М.О.<sup>1</sup>, Чернова О.Н.<sup>1,2</sup>, Плотников М.В.<sup>3</sup>, Газизов И.М.<sup>4</sup>,  
Максимов А.В.<sup>3</sup>, Киясов А.П.<sup>5</sup>, Деев Р.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им.  
И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»

<sup>3</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница», Казань

<sup>4</sup>ГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,  
[mmavlikeev@gmail.com](mailto:mmavlikeev@gmail.com)

**MYODYSTROPHIC AND REACTIVE CHANGES OF THE SKELETAL  
MUSCLES IN PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE**

**Mavlikeev M.O.<sup>1</sup>, Chernova O.N.<sup>1,2</sup>, Plotnikov M.V.<sup>3</sup>, Gazizov I.M.<sup>4</sup>, Maksimov A.V.<sup>3</sup>,  
Kiassov A.P.<sup>5</sup>, Deev R.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

<sup>2</sup>Saint-Petersburg Medico-Social Institute

<sup>3</sup>Republican Clinical Hospital, Kazan

<sup>4</sup>Kazan State Medical University

<sup>5</sup>Kazan (Volga region) Federal University

*Введение.* Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей (ХАН НК) характеризуется прогрессирующим поражением артерий ног. Малоизученным аспектом остаются морфологические изменения в поперечнополосатой скелетной мышечной ткани (ППСМТ), особенно динамика ее регенерации. Эти данные необходимы для понимания особенностей патоморфогенеза и компенсаторных возможностей, что будет влиять на исходы реваскуляризирующих манипуляций, и могут служить факторами прогноза лечения.

*Целью* работы была оценка патогистологических признаков повреждения и регенерации ППСМТ на материале биопсий икроножной мышцы пациентов с ХАН НК.

*Материалы и методы.* Парафиновые срезы биоптатов икроножной мышцы 44 мужчин (средний возраст  $54 \pm 9,8$  лет) с ХАННК ПБ-IV степени (по А.В. Покровскому) (атеросклероз сосудов НК с поражением дистальных сегментов (группа «АtsД») ( $n=13$ ), с «многоэтажным» поражением (группа «АtsМ») ( $n=8$ ), синдром Лериша (группа «Л») ( $n=12$ ), болезнь Такаясу (группа «Т») ( $n=4$ ), болезнь Бюргера (группа «Б») ( $n=7$ )) окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом по Маллори, с антителами к CD34, PCNA, миогенину, каспазе-3. Количественные морфометрические показатели выражали в виде медианы (1 квартиль; 3 квартиль), статистический анализ результатов проводился с помощью U-критерия Манна-Уитни с уровнем значимости  $p < 0,05$ . В качестве контроля ( $n=4$ ) был взят секционный материал у умерших от причин, не связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

*Результаты.* При всех формах ХАН НК наблюдается снижение капиллярной плотности по сравнению с контролем: соотношение «количество капилляров/количество мышечных волокон (МВ)» в группе «АtsД» 2,03 (1,82; 2,12), в группе «АtsМ» 1,71 (1,49; 1,84), в группе «Л» 1,85 (1,64; 2,13), в группе «Т» 1,75 (1,55; 2,37), в группе «Б» 2,05 (1,63; 2,11) против 2,75 (2,42; 3,39) в контроле ( $p < 0,05$ ). В условиях хронической ишемии при всех нозологических формах установлено снижение площади поперечного сечения МВ (ППСМВ) (ППСМВв группе «АtsД» 1988,14 (1466,65; 2919,09)  $\mu\text{м}^2$ , в группе «АtsМ» 2083,48 (1368,81; 2924,51)  $\mu\text{м}^2$ , в группе «Л» 1986,59 (1472,15; 2673,56)  $\mu\text{м}^2$ , в группе «Т» 2293,07 (1674,09; 3045,63)  $\mu\text{м}^2$ , в группе «Б» 2300,06 (1533,20; 3215,68)  $\mu\text{м}^2$  против 2626,69 (1786,65; 3501,21)  $\mu\text{м}^2$  в контроле ( $p < 0,05$ )) с увеличением внутридифферонного полиморфизма и активацией апоптоза. Это сопровождается репаративной регенерацией с формированием очагов-регенератов из МВ небольшого диаметра, мышечных трубочек и миосателлитоцитов с миогенин<sup>+</sup> ядрами. Внутриклеточная регенерация МВ проявляется увеличением количества центральноеядерных мышечных волокон (ЦЯМВ) (доля ЦЯМВ в группе «АtsД» 2,82 (1,63; 6,52)%, в группе «АtsМ» 3,25 (2,07; 5,71)%, в группе «Л» 2,10 (1,90; 5,25)%, в группе «Т» 3,54 (2,47; 10,51)%, в группе «Б» 4,85 (3,34; 15,55)% против 0,00 (0,00; 1,61)% в контроле ( $p < 0,05$ )). В мышцах пациентов детектируются PCNA<sup>+</sup> ядра клеток рабдомиогенного дифферона в составе регенератов. ППСМТ пациентов с аутоиммунным поражением сосудов характеризуется формированием менее зрелых регенератов с более высокой долей PCNA<sup>+</sup> ядер. Отмечается прогрессирующий эндомизиальный фиброз (доля соединительной ткани в группе «АtsД» 2,42 (2,11; 3,76)%, в группе «АtsМ» 3,64 (2,51; 4,91)%, в группе «Л» 3,76 (1,90; 4,61)%, в группе «Т» 4,50 (2,82; 5,29)%, в группе «Б» 2,58 (2,32; 2,71)% против 0,20 (0,05; 0,72)% в контроле ( $p < 0,05$ ) и липоидоз.

*Заключение.* При всех нозологических формах ХАН НК наблюдается снижение капиллярной плотности, сопровождающееся циклами повреждения и активации вне- и внутриклеточной регенерации ППСМТ с неуклонным истощением регенераторного потенциала с активацией апоптоза и исходом в виде атрофии и фиброза ППСМТ.

**ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
НЕВРОЦИТОВ LOCUS COERULEUS И SUBSTANTIA NIGRA НА РАННИХ И  
ПОЗДНИХ СРОКАХ ЭКСПЕРИМЕНТА В УСЛОВИЯХ ТРАНСПЛАНТАЦИИ  
ЭМБРИОНАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ ТКАНИ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

*Малинина И.Е., Мустафин А.Г., Комаров О.С.*

*ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова», Москва, [mustafin\\_ag@mail.ru](mailto:mustafin_ag@mail.ru)*

**CHANGING OF THE MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF  
LOCUS COERULEUS AND SUBSTANTIA NIGRA NEURONS ON THE EARLY AND  
LATE STAGES OF EXPERIMENT IN THE CONDITION OF TRANSPLANTATION  
OF EMBRYONIC NERVOUS TISSUE IN MAMMALS**

*Malinina I.E., Mustafin A.G., Komarov O.S.*

*N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

*Введение.* Один из способов восстановления утраченных функций и коррекции различных патологий у человека, в том числе механических повреждений мозга, дегенеративных заболеваний и восполнения функций тканей при их естественном истощении в ходе старения, представляет метод трансплантации эмбриональной нервной ткани. Важным является выяснение жизнеспособности и функционирование трансплантатов, длительно живущих в головном мозге реципиентов. Литературные данные по этому вопросу различны. Результаты ранее проведенных нами исследований показали тенденцию к длительному сохранению жизнеспособности трансплантатов и их функциональной значимости.

*Целью работы* было исследование изменения морфофункциональных характеристик невронитов голубого пятна (ГП) и черной субстанции (ЧС) через 3, 6, 12, 18 и 24 месяцев после трансплантации эмбриональной нервной ткани (ЭНТ) в третий желудочек головного мозга крыс и кроликов и их влияние на состояние биохимических показателей животных.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на 60 крысах-самцах линии Вистар, весом 200-250 г, и 40 самцах беспородных кроликов, весом 2500-3000 г, содержащихся в обычных условиях вивария при естественном освещении и сбалансированном рационе питания.

В исследованиях использовались следующие группы животных: 1) с трансплантатом эмбрионального ГП в третий желудочек головного мозга, 2) с трансплантатом эмбрионального ЧС в третий желудочек головного мозга, 3) ложнооперированный контроль, 4) интактный контроль. Крысам первой и второй групп в трехмесячном возрасте (кроликам – в пятимесячном возрасте) была проведена пересадка ЭНТ голубого пятна и черной субстанции. Донорами служили четырнадцать суточные эмбрионы крыс линии Вистар (восемнадцать суточные эмбрионы беспородных кроликов – для кроликов соответственно). Исследование трансплантатов проводили через 3, 6, 12, 18 и 24 месяцев после пересадки ЭНТ. Трансплантацию проводили стереотаксически в стерильных условиях, сочетая нембуталовый и эфирный наркоз. Ткань пересаживали в третий желудочек головного мозга интактных животных.

*Результаты.* Гистологический анализ срезов головного мозга показал, что на всех сроках эксперимента трансплантаты легко определяются, преимущественно средних размеров, состоят из нервных и глиальных клеток, с жизнеспособными норадренергическими или дофаминергическими нейронами соответственно эмбриональной закладке. Клетки трансплантатов, развивающихся три месяца, характеризуются соответствующими размерами клеток ГП и ЧС взрослых животных и не содержат признаков дегенеративных изменений; развивающихся шесть месяцев (5% и 7% в серии опытов с крысами и кроликами соответственно), а также двенадцать, восемнадцать и двадцать четыре месяцев (10%, 10% и 14% в серии опытов с крысами и кроликами соответственно), претерпевают дистрофические изменения. Функциональная морфология ядер ГП и ЧС животных контрольных групп (интактные и ложнооперированные животные) соответствует вариантам нормы. Все трансплантаты хорошо интегрированы с мозгом хозяина. Объем ядрышек 3 месячного трансплантата практически не изменяется, развивающихся 6, 12, 18 и 24 месяцев, объем ядрышек претерпевает уменьшение. Изменение площади сечения нейронов является незначительным, коррелирует с изменением объема ядрышек. При определении уровня норадреналина и дофамина в стволе мозга экспериментальных животных обнаруживается незначительное, но достоверное повышение их содержания в первой и второй группах (3% - 8% как в сериях опытов с крысами, так и кроликами).

*Заключение.* Эмбриональная нервная ткань ГП и ЧС, трансплантированная в третий желудочек головного мозга интактных животных приживляется, структурно и функционально интегрирует с мозгом экспериментальных млекопитающих. Как на ранних сроках эксперимента, так и в случае длительно живущих трансплантатов, трансплантаты являются жизнеспособными, и их морфологические характеристики соответствуют невронцам голубого пятна и черной субстанции интактного контроля. Наблюдается корреляция приживания, развития трансплантата и изменения уровня норадреналина и дофамина в стволе мозга. Данное влияние трансплантата ЭНТ на животных можно отнести к проявлению общерегуляторного действия этих трансплантатов.

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И  
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП ДИСПЛАЗИИ ПРИ ПИЩЕВОДЕ  
БАРРЕТТА И ЦИЛИНДРОКЛЕТОЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ ДИСТАЛЬНОГО  
ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА**

***Масленкина К.С., Михалева Л.М.***

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,  
ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ», Москва, [mikhalevalm@yandex.ru](mailto:mikhalevalm@yandex.ru), [ksusha-voi@yandex.ru](mailto:ksusha-voi@yandex.ru)*

**MORPHOLOGICAL FEATURES AND IMMUNOHISTOCHEMICAL  
PHENOTYPES OF BARRETT'S ESOPHAGUS AND GASTRIC METAPLASIA OF  
DISTAL ESOPHAGUS**

***Maslyonkina K.S., Mikhaleva L.M.***

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow,  
State City Hospital No. 31, Moscow*

*Введение.* В дистальном отделе пищевода (ДОП) существует 2 типа метаплазии – желудочная и кишечная. Наличие кишечной метаплазии в биоптатах ДОП является диагностическим критерием пищевода Барретта (ПБ) – факультативного предракового заболевания для аденокарциномы пищевода (АКП). В то же время, данные о связи желудочной метаплазии (цилиндроклеточной метаплазии ДОП, ЦМДОП) с АКП противоречивы (Zhang L., 2021). Кроме того, патоморфологическая диагностика дисплазии на фоне ПБ вызывает большие трудности (Duits L., 2017, 2019). Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с p53 повышает уровень согласия между патоморфологами в отношении наличия и степени дисплазии (Kaye P.V., 2016, vander Wel

М.Л., 2020), однако в ряде случаев аберрантная экспрессия p53 наблюдается при ПБ без дисплазии. В настоящее время панель ИГХ маркеров для уточняющей диагностики дисплазии не разработана.

*Цель исследования* – представить морфологическую характеристику и определить иммуногистохимический профиль дисплазии при ПБ и ЦМДОП.

*Материалы и методы.* В исследование вошло 111 пациентов, у которых при эзофагогастродуоденоскопическом исследовании (ЭГДС) выявлен сегмент метаплазии ДОП > 1 см от гастро-эзофагеального перехода. Биоптаты ДОП окрашивали гематоксилином и эозином, а также реактивом Шиффа в сочетании с альциановым синим для выявления бокаловидных клеток (БК). ИГХ исследование проводили с маркерами MUC2 (Ccp58), MUC5AC (CLH2), MUC6 (MRQ-20), p53 (DO-7), Ki67 (MM-1), cyclin D1 (SP4-R),  $\beta$ -catenin (17C2) и AMACR (EPMU1).

*Результаты.* При морфологическом исследовании биоптатов ДОП у 67 пациентов диагностирован ПБ, а у 44 пациентов – ЦМДОП. Дисплазия обнаружена у 18 пациентов, на фоне ПБ. Частота выявления дисплазии при ПБ составила 25,4%, а при ЦМДОП – 2,3% ( $p < 0,0007$ , точный критерий Фишера). Большинство случаев были представлены low-grade дисплазией – LGD (16 наблюдений на фоне ПБ), лишь у 2 пациентов диагностирована high-grade дисплазия – HGD (на фоне ПБ и на фоне ЦМДОП). При ЦМДОП выявлен фовеолярный фенотип дисплазии (MUC2-, MUC5AC+, MUC6+), а при ПБ – в 15 наблюдениях смешанный (MUC2+, MUC5AC+, MUC6+) и в 2 случаях, выделяющихся наличием лишь единичных БК в биоптатах – фовеолярный.

При ИГХ исследовании с p53 в биоптатах ПБ и ЦМДОП без дисплазии определялось положительное окрашивание лишь в единичных эпителиальных клетках, при LGD интенсивная экспрессия наблюдалась в 30-50% эпителиальных клеток, при HGD – в 70-100% эпителиальных клеток. Экспрессия Ki67 определялась в 10-30% эпителиальных клеток при ПБ и ЦМДОП без дисплазии и локализовалась в средней трети толщины слизистой оболочки. При LGD экспрессия Ki67 обнаруживалась в 50-69% эпителиальных клеток, включая от 5-15% эпителиальных клеток на поверхности. В участках HGD экспрессия Ki67 составляла 70-95% эпителиальных клеток, включая выраженную экспрессию на поверхности. При ПБ и ЦМДОП без дисплазии экспрессия cyclin D1 наблюдалась в 10-30% эпителиальных клеток, при LGD – в 50-69% эпителиальных клеток, при HGD – в 70-95% эпителиальных клеток. При ПБ и ЦМДОП без дисплазии и при LGD определялась яркая мембранная экспрессия  $\beta$ -catenin. При HGD обнаружена диффузная цитоплазматическая и очаговая ядерная экспрессия  $\beta$ -catenin. Гранулярная экспрессия

АМАСР выявлялась в единичных клетках при ПБ и ЦМДОП без дисплазии, в 15-35% эпителиальных клеток при LGD и в 50-80% эпителиальных клеток при HGD.

*Заключение.* Частота выявления дисплазии при ПБ значительно превышает данный показатель при ЦМДОП, что согласуется с классическим представлением об исключительной роли ПБ в качестве предракового заболевания для АКП. Иммуногистохимическое исследование с маркерами p53, Ki67, cyclin D1,  $\beta$ -catenin и АМАСР служит для уточняющей диагностики наличия и степени дисплазии. Экспрессия p53, Ki67, cyclin D1 и АМАСР градуально повышается в ряду: отсутствие дисплазии – LGD – HGD. Паттерн экспрессии  $\beta$ -catenin меняется с мембранного при отсутствии дисплазии и LGD на цитоплазматический и ядерный при HGD, что определяет важное значение этого маркера в дифференциальной диагностике LGD и HGD.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ОПТИМИЗАЦИИ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОСТНЫХ  
ИМПЛАНТАТОВ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ**

*Матвейчук И.В.<sup>1</sup>, Розанов В.В.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> *ФГБНУ «Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений», Москва*

<sup>2</sup> *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, [mivilar@mail.ru](mailto:mivilar@mail.ru)*

**MORPHOLOGICAL AND PHYSICO-CHEMICAL ASPECTS OF  
OPTIMIZATION OF OSSEOINTEGRATION WITH THE USE OF BONE IMPLANTS:  
PROBLEMS AND SOLUTIONS**

*Matveychuk I.V.<sup>1</sup>, Rozanov V.V.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> *All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow,*

<sup>2</sup> *Lomonosov Moscow State University*

*Введение.* Одной из актуальных проблем современной биоимплантологии является разработка инновационных подходов к оптимизации процесса репаративной регенерации костной ткани для создания здоровьесберегающих технологий. Среди главных задач при ее решении следует выделить изготовление новых эффективных и безопасных имплантатов высокого качества для обеспечения постоянно возрастающей в последние годы потребности в костно-пластическом материале.

*Целью* работы является разработка научно-методических основ создания современной концепции оптимизации процесса остеointegrации на основе повышения

качества костных имплантатов для дальнейшего развития направления «Репродукция клеток, тканей и биопротезирование».

*Материалы и методы.* В основу разработки указанной концепции положены результаты многолетних исследований авторов, полученные на базе совместной (ФГБНУ ВИЛАР-МГУ) Научно-исследовательской лаборатории биомедицинских технологий, с участием ученых физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова и Физико-технического института Северо-Восточного Федерального Университета имени М.К. Аммосова с применением научно-технологического потенциала и современного оборудования указанных организаций. Объектом исследования служили образцы костной ткани, полученные из бедренных костей мужчин различных возрастных групп. В модельных экспериментах научно-методического характера использованы фрагменты бедренных костей быка (возраст животных – 1,5÷2 года).

*Результаты.* Анализ современного состояния исследований процесса репаративной регенерации костной ткани, роли качества костных имплантатов с учетом морфофункциональных и физико-химических аспектов, полученных результатов, а также ряда нерешенных в биоимплантологии актуальных задач, позволяет выделить ряд приоритетных направлений научных разработок:

- совершенствование физико-механических технологий получения костных имплантатов и создания на их основе эффективных лекарственных препаратов с использованием костных матриц в качестве носителей лекарственных средств для адресной доставки в зону оперативного вмешательства с целью ускорения процесса регенерации;

- комплексные исследования минерализованных биологических тканей с применением современных информативных методов объективной регистрации структурно-функционального состояния, композиционного и элементного состава костных имплантатов, их поверхностного слоя для оценки сохранности исходных остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств, эффективности и безопасности применения после комплекса различных физико-химических воздействий на этапах изготовления, включая стерилизацию;

- фундаментальные и поисковые исследования новых методов стерилизации костных имплантатов, обеспечивающих безопасность реципиента, медицинского персонала клиник и банков тканей, а также совершенствование существующих технологий стерилизации;

- углубленное изучение разработанных авторами комбинированных технологий стерилизации с использованием радиационных, химических воздействий, выбор новых

физико-химических факторов (УФ, ИК-излучение, СВЧ и др.), установление оптимальных их сочетаний с озono-кислородной обработкой, оптимизацией параметров режимов технологических процессов при селективном и сочетанном использовании указанных видов воздействий;

– разработка эффективных методов оценки стерильности костной ткани (включая экспресс-методы) для обеспечения регламентируемых микробиологических свойств имплантатов.

*Заключение.* Сформулированные приоритетные направления научных разработок позволяют получить представление об актуальности, необходимости проведения дальнейших комплексных структурно-функциональных, физико-химических исследований, направленных на повышение качества, эффективности и безопасности используемых в биоимплантологии костных имплантатов, и могут служить в качестве базовых при разработке общей стратегии оптимизации процесса остеоинтеграции с учетом сложности реконструктивно-восстановительных операций, состояния реципиента, а также ряда других факторов. Исследование выполнено в рамках государственного задания АААА-А20-120061890024-5 и при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Фотонные и квантовые технологии. Цифровая медицина».

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ И СТАНДАРТИЗАЦИИ  
УСЛОВИЙ СОХРАНЕНИЯ, ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ АНАТОМИЧЕСКИХ  
ПРЕПАРАТОВ**

*Матвейчук И.В.<sup>1</sup>, Краснов В.В.<sup>1</sup>, Грибунов Ю.П.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБНУ «Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений», Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами  
Президента Российской Федерации, Москва, [mivilar@mail.ru](mailto:mivilar@mail.ru)

**MODERN APPROACHES TO OPTIMIZATION AND STANDARDIZATION OF  
PRESERVATION CONDITIONS, ASSESSMENT OF THE STATE OF ANATOMICAL  
PREPARATIONS**

*Matveychuk I.V.<sup>1</sup>, Krasnov V.V.<sup>1</sup>, Gribunov Yu.P.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow,

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Presidential Administration of the  
Russian Federation, Moscow

*Введение.* Проблема сохранения коллекций анатомических препаратов не только не утратила своей актуальности в настоящее время, но и привлекла к себе особый интерес в последние годы. Отсутствие общепринятых регламентов создания, сохранения коллекций, методологий оценки структурно-функционального состояния анатомических препаратов свидетельствует о необходимости и целесообразности разработки научно-методических основ решения рассматриваемой проблемы с учетом современных достижений науки.

*Целью* работы является создание научно-методических основ длительного сохранения коллекций влажных анатомических препаратов с возможностью обеспечения их оптимального восприятия, безопасной демонстрации и работы с препаратами.

*Материалы и методы.* При разработке научно-методических основ сохранения коллекций анатомических препаратов использован практический опыт и результаты комплексных научных исследований сотрудников ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», нашедшие подтверждение в ходе многолетнего выполнения работ по подготовке, консервации, стерилизации различных биологических тканей человека и животных.

*Результаты.* Анализ современного состояния научно-практических работ по сохранению коллекций анатомических препаратов свидетельствует о необходимости проведения систематизации, разработки научно-методических основ, инновационных

подходов к оптимизации, стандартизации условий сохранения, оценке состояния и реставрации анатомических препаратов. Практическое решение этой проблемы предусматривает выполнение ряда основных задач:

- проведение паспортизации и каталогизации анатомических препаратов сохраняемых и вновь создаваемых коллекций с использованием регламентированного перечня основных показателей, включая сведения о размерах, массе, объеме, цвете препарата, его биологических характеристиках, фоторегистрацию; – выбор специальных емкостей из химически стойкого стекла с учетом соблюдения соотношения объема образца и взятого для консервации раствора не менее 1:10, их надежную герметизацию с использованием плотно прилегающих крышек и специальных инертных масс с необходимыми адгезионными и когезионными свойствами;

- установление научно обоснованной периодичности смены консервирующего раствора с определением оптимального соотношения ранее использованного и вновь приготовленного раствора при заполнении емкостей с анатомическими препаратами в период регламентных смен растворов; – разработка, экспериментальная апробация и внедрение в практику опосредованного контроля структурно-функционального состояния тканей сохраняемого анатомического препарата по результатам исследований консервирующих растворов, служащих биотест-системой и позволяющих регистрировать изменения в контактирующих с раствором тканях по показателям выхода из них различных элементов, определяемых современными аналитическими методами;

- создание наукоемких технологий, позволяющих осуществлять реставрационные работы сохраняемых анатомических препаратов с устранением поверхностных и объемных дефектов;

- выбор источников освещения с учетом спектра УФ-излучения с целью снижения его повреждающего действия на ткани и растворы при экспозициях анатомических коллекций.

*Заключение.* Сформулированные основные приоритетные задачи, отражающие современные подходы к оптимизации и стандартизации условий сохранения, оценке состояния анатомических препаратов, далеко не исчерпывают весь круг вопросов, относящихся к сохранению коллекций. Успех поиска эффективных решений в рамках рассматриваемой проблемы возможен при объединении усилий представителей смежных областей науки, на основе междисциплинарной интеграции, что позволит внести достойный вклад в развитие патологоанатомических исследований, обеспечить

длительное сохранение существующих коллекций, ценность и уникальность которых возрастает с каждым годом.

## **НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАКА ЖЕЛУДКА ДИФФУЗНОГО ТИПА**

**Мидибер К.Ю., Михалева Л.М.**

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,  
[midiberkonst@gmail.com](mailto:midiberkonst@gmail.com)*

## **A NEW LOOK AT THE MORPHOLOGICAL VARIANTS OF DIFFUSE TYPE GASTRIC CANCER**

**Midiber K.Yu., Mikhaleva L.M.**

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* Современные представления об этиопатогенезе и молекулярно-генетической структуре опухоли позволяют по-новому взглянуть на рак желудка диффузного типа в свете пересмотренных классификаций, рекомендаций, а также подходов к интерпретации данных патоморфологического исследования.

*Цель исследования* – провести многофакторный анализ пациентов с раком желудка диффузного типа.

*Материалы и методы.* В настоящее исследование вошли 124 пациента с раком желудка диффузного типа, изучены истории болезни, протоколы эндоскопических и хирургических операций, проведен анализ половых и возрастных групп и первичной локализации опухолевого процесса. Из 124 пациентов была сформирована группа, состоящая из 25 наблюдений, в которой проведен обширный ряд диагностических мероприятий: гистологическое, гистохимическое, иммуногистохимическое (E-cadherin, CK7, CK20, CDX2, Hepatoc, Muc1, Muc2, Muc5AC, HER2, PD-L1), молекулярно-генетическое (MSI) исследования и ПЦР-диагностика (*EBV, CMV, HHV6*).

*Результаты.* В общей группе из 124 пациентов средний возраст мужчин составил 67,5 ( $\pm 12,4$ ) лет, а у женщин – 71 ( $\pm 15,41$ ) год. Злокачественная опухоль встречалась чаще в дистальных отделах желудка. В группе из 25 пациентов *Helicobacter pylori* был диагностирован только в 2-х наблюдениях. Вирус Эпштейна-Барр был выявлен у 11 пациентов из 25 методом ПЦР в режиме реального времени. Исследование иммунофенотипа рака желудка диффузного типа с применением широкой панели антител, продемонстрировал неоднородность экспрессии при оценке в обоих компонентах

злокачественной опухоли. Обращает на себя внимание экспрессия маркеров СК7, Мис1, Мис2, Мис 5АС у пациентов с молекулярно-генетическим подтипом, обусловленным микросателлитной нестабильностью.

*Заключение.* Для реализации полноценного диагностического потенциала в отношении рака желудка диффузного типа необходимо всестороннее исследование опухоли с обязательным протоколом патологоанатомического исследования биопсийного или операционного материала, включающего, наряду с окраской гематоксилином и эозином, обязательное применение гистохимической окраски Шифф-реактивом в сочетании с альциановым синим для достоверного определения перстневидных клеток. В патологоанатомическом заключении необходимо отражать процент перстневидных клеток, используя критерии, предложенные экспертами международной ассоциации рака желудка. Обязательными методами исследования являются ИГХ для уточнения иммунофенотипа опухоли, HER2 и PD-L1 статуса, а также ПЦР.

## **АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОЛОГИИ СЕПСИСА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

**О.Д.Мишнев<sup>1</sup>, Л.М.Гринберг<sup>2</sup>, О.В.Зайратьянц<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова, Москва, [mishnevod@gmail.com](mailto:mishnevod@gmail.com)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО УрГМУ, Екатеринбург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

## **CURRENT PROBLEMS OF SEPSIS PATHOLOGY UNDER CONDITIONS OF CORONAVIRUS INFECTION PANDEMIC**

**O.D.Mishnev<sup>1</sup>, L.M. Grinberg<sup>2</sup>, O.V. Zayratyants<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg

<sup>3</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

*Введение.* В условиях пандемии коронавирусной инфекции, продолжающейся уже почти два года, дальнейшее течение которой прогнозировать крайне сложно, проблемы, ассоциированные с инфекционной патологией, приобретают глобальное значение. В связи с этим еще более значимой, и при этом дискуссионной, становится проблема сепсиса. С момента публикации нашей статьи по патологии сепсиса на страницах журнала «Архив патологии» (2016, №6, с.3-8) прошло 5 лет, и сегодня мы уже можем говорить не только о

некоторых итогах внедрения Международного консенсуса Сепсис-3 в практику, к выходу которого была приурочена указанная статья, но и учитывать при этом ситуацию пандемии COVID-19.

*Цель работы.* Попытка представить современный взгляд на проблему патологии сепсиса в аспекте достижения консенсуса в сложных и меняющихся условиях пандемии коронавирусной инфекции.

*Материалы и методы.* Авторам работы, имеющим большой и различный опыт практической, научной и педагогической деятельности, в том числе, в области инфекционной патологии, удалось (не без труда) достичь «внутреннего консенсуса» по основным обсуждаемым проблемам. Основные результаты этого консенсуса с учетом данных литературы представлены ниже.

*Результаты и обсуждение.* Мы полагаем, что история современного периода изучения сепсиса начинается в 1991-1992 годах. Согласительная Чикагская конференция 1991 года и последовавшие в 1992 году публикации имели принципиальное и непреходящее значение для современной медицины и биологии в целом. В основу Чикагского Консенсуса, главным идеологом которого был Роджер Боне (R.C.Bone), положена теория системной воспалительной реакции (синдром СВР), являющаяся глобальным обобщением основных принципов патобиологии взаимодействия макроорганизма и микроорганизма. Следует отметить, что практически в это же время Н.К. Пермяков публикует программную статью («Архив патологии» 1992, №4, с.9-13) по патологической анатомии сепсиса, в которой приходит к заключению, что основным критерием диагностики сепсиса является гнойный септический очаг, а основной формой заболевания – септикопиемия. При этом септицемию, протекающую по типу «молниеносного» бактериального шока, он рассматривает вне рамок сепсиса. Таким образом, автор выделяет две формы – сепсис и бактериальный шок, что в принципе соответствует современной трактовке Международного консенсуса Сепсис-3, который закономерно сужает рамки сепсиса до 2 форм: сепсис и септический шок, определяя их как угрожаемые жизни состояния. Удивительно, но в международных руководствах по патологии, включая Robbins Pathology, практически отсутствуют систематические материалы по патологической анатомии сепсиса. Мы поддерживаем консенсус Сепсис-3, однако полагаем принципиально важным разделение собственно сепсиса на две формы: с метастатическими очагами (чаще, но не всегда, это септикопиемия) и без метастатических очагов – септицемию (в англоязычной литературе термин часто продолжает использоваться как синоним сепсиса). Патологоанатомическая диагностика септицемии, в отличие от септикопиемии, представляет существенные трудности, требует

клинико-морфологического анализа и применения дополнительных методов исследования.

В современных условиях пандемии коронавируса остро встает вопрос о возможности развития вирусного сепсиса. Возможность вирусной этиологии сепсиса представляется нам вполне вероятной, тогда как ранее мы считали ее сомнительной. При этом мы не можем игнорировать тот факт, что герпетический сепсис включен в МКБ-10. Развитие системного воспаления при генерализованной вирусной инфекции не вызывает сомнений. Как известно, в патогенезе ССВР большое значение имеет поражение эндотелия, что характерно для многих вирусных инфекций. Однако, по аутопсийным материалам не удастся достоверно доказать первичный коронавирусный сепсис, несмотря на множественность поражения органов, наличие «цитокинового шторма» и прочие признаки, так как морфологическую картину существенно усложняет присоединение нозокомиальной бактериальной инфекции. Очевидно, что необходимо системное изучение этого вопроса, с проведением ранних вскрытий, использованием электронной микроскопии, ИГХ и других методов исследования. При этом следует подчеркнуть, что клинические критерии Сепсис-3 вполне укладываются в концепцию первичного вирусного сепсиса при COVID-19.

*Заключение.* Проблемы патологии сепсиса в условиях пандемии коронавирусной инфекции представляются еще более актуальными. Консенсус Сепсис-3 сближает позиции отечественных патологов с международными критериями диагностики сепсиса. Вторичный бактериальный сепсис чаще диагностируется и становится все более частой причиной смерти при лечебных мероприятиях по поводу COVID-19. Первичный вирусный сепсис при COVID-19 вполне вероятен, но требует достоверной доказательной базы.

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ  
ОСОБЕННОСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ  
ОПЕРАЦИЙ НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ**

*Мнихович М.В.<sup>1</sup>, Безуглова Т.В.<sup>1</sup>, Романов А.В.<sup>1</sup>, Русина Е.В.<sup>3</sup>,*

*Снегур С.В.<sup>2</sup>, Павлова Ю.Г.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына», Москва,

[mnichmaxim@yandex.ru](mailto:mnichmaxim@yandex.ru)

<sup>2</sup> ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**CLINICAL AND MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF COMPLICATIONS  
OF RECONSTRUCTIVE-PLASTIC BREAST SURGERY**

*Mnikhovich M.V.<sup>1</sup>, Bezuglova T.V.<sup>1</sup>, Romanov A.V.<sup>1</sup>, Rusina E.V.<sup>3</sup>, Snegur S.V.<sup>2</sup>,*

*Pavlova Yu.G.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow

<sup>2</sup> Regional clinical hospital, Ryazan

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

*Введение.* «Гораздо важнее различных способов накладывания шва вопрос о материале, из которого он готовится» – Н.И. Пирогов.

Востребованность эстетической и реконструктивной хирургии привела к большому числу хирургических вмешательств, выполняемых хирургами этой специальности. Одной из популярных и распространенных среди них является маммопластика. Первая маммопластика датируется 1895 годом, когда актрисе в Германии была пересажена в молочные железы ее собственная липома с бедра, которая закончилась неудачно, вследствие развития воспаления и массивного рубцевания. В дальнейшем предпринимались попытки пересадить жировую ткань в область молочной железы, но все они в той или иной степени оказывались неудачными ввиду определенных особенностей физиологии женской молочной железы (МЖ). В качестве альтернативы жировой ткани использовались парафин, стеклянные шарики или шарики из слоновой кости. С приходом в медицину силикона начал закладываться новый фундамент современной маммопластики. Число женщин, которым выполняется эндопротезирование молочных желез, постоянно увеличивается. При этом используются импланты, различающиеся по форме, текстуре поверхности или составу наполнителя (солевой раствор или силиконовый гель).

*Цель исследования* – изучение структуры, клинико-морфологических и морфофункциональных особенностей осложнений реконструктивно-пластических операций на молочной железе.

*Материалы и методы.* Исследован материал от 37 пациенток с осложнениями после реконструктивно-пластических операций на МЖ, произведенных впоследствии хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) и доброкачественной патологии МЖ, путем введения в ткань молочной железы и ретромаммарную область гелевых композиций и имплантов. Сравнительный анализ и изучение реакции на имплантированный материал основывался на оценке морфологических изменений тканей (окраски гематоксилином и эозином и по методу Массона) и морфометрического анализа клеточно-тканевого состава в области его размещения, в отдельных случаях применялся метод иммуногистохимического исследования. Проведена сравнительная оценка между степенями контрактуры по Baker и по Wilflingseder.

*Результаты и обсуждение.* Среди осложнений после реконструктивно-пластических операций на молочной железе, произведенных после хирургического лечения РМЖ и доброкачественной патологии МЖ наблюдались: гематомы, отеки, асимметрия, серомы, потеря дермой эластичности и мастоптоз, потеря чувствительности дермы, контурирование импланта под слоем эпидермиса, эффект спиральной доски, а также смещение импланта. Среди наших наблюдений встречались: трещины (5/37, 15.5%) и разрывы (2/37, 5.5%) имплантов, капсулярная контрактура (III/IV степени по Baker) (10/37, 27%) и некрозы (8/37, 21%). Повреждение протоков и ткани МЖ, а также рубцы и шрамы наблюдались в 19 случаях (19/37, 51.3%). Данным пациенткам проводилась эксплантация имплантов и гелевых композиций вместе с капсулой. Гистологические исследования контрактур вокруг имплантов и гелевых композиций выявили, что контрактура связана с реакцией на инородное тело. Сформированная соединительнотканная капсула была неоднородная: имела большую толщину, участки преобладающего фиброза с наличием гиалиноза сочетались с зонами воспалительной инфильтрации. Не наблюдалось полной интеграции структур капсулы и гелевых композиций в окружающую соединительную ткань, между ними прослеживалась четкая граница. В пограничной зоне капсулы вблизи импланта видны многочисленные крупные макрофаги и единичные гигантские многоядерные клетки. В капсуле и окружающей жировой клетчатке отмечались небольшие лимфо-макрофагальные инфильтраты с примесью единичных нейтрофилов. Среди клеточных популяций в капсуле преобладали макрофаги, но наблюдалось и наличие миофибробластов и фибробластов. В 80% случаев

отмечалась «синовиальная метаплазия» капсулы импланта молочной железы. В результате изучения извлеченных гелевых композиций было показано, что гелевый материал расположен компактно, имеет ячеистую структуру и окрашивается слабо эозинофильно. В нем определяются скопления крупных макрофагов. Нейтрофильная инфильтрация материала умеренная. Вокруг материала формируется тонкая рыхлая соединительнотканная капсула. В ней и окружающей клетчатке отмечается небольшое количество нейтрофилов и интерстициальный отек. Макрофагальная реакция умеренная, пролиферация фибробластов слабая. В пограничном слое капсулы с материалом видны немногочисленные макрофаги и отмечается большое количество гигантских клеток, небольшие лимфо - макрофагальные инфильтраты с примесью единичных нейтрофилов. За пределами капсулы видны небольшие скопления материала, отщепившегося от основной компактной массы. Эти скопления подвергаются резорбции крупными макрофагами с пенистой цитоплазмой.

Таким образом, формирование соединительнотканной капсулы вокруг любого инородного тела, попадающего в ткани организма, является биологически детерминированным процессом, и так называемый капсулярный фиброз представляет собой нормальный прогнозируемый процесс. Гистологическое исследование контрактур вокруг имплантов выявило, что контрактура связана с реакцией на инородное тело, в клеточной популяции при этом преобладают макрофаги. Макрофаги продуцируют монокины, тем самым стимулируют фибробласты к пролиферации. Фибробласты интенсивно синтезируют факторы роста (FAP и FGFb), тем самым запуская синтез коллагена.

При сравнительной оценке между степенями контрактуры по Baker и по Wilflingseder отмечено, что III ст. по Baker проявляется по Wilflingseder констриктивным фиброзом с наличием гигантских клеток, а IV ст. по Baker характеризуется по Wilflingseder гранулемами инородных тел, валом из воспалительных клеток с очагами неоваскуляризации, возможным развитием синовиальной метаплазии капсулы.

**ОПУХОЛЕВОЕ ПОЧКОВАНИЕ КАК ОТРАЖЕНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ (НА ПРИМЕРЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)**

**Мнихович М.В.<sup>1</sup>, Безуглова Т.В.<sup>1</sup>, Романов А.В.<sup>1</sup>,**

**Снегур С.В.<sup>2</sup>, Павлова Ю.Г.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына», Москва,

[mnichmaxim@yandex.ru](mailto:mnichmaxim@yandex.ru),

<sup>2</sup> ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань

**TUMOR BUDDING AS A REFLECTION OF EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSFORMATION (AS AN EXAMPLE OF BREAST CANCER)**

**Mnikhovich M.V., Bezuglova T.V., Romanov A.V., Snegur S.V., Pavlova Yu.G.**

<sup>1</sup> A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow

<sup>2</sup> Regional clinical hospital, Ryazan

*Введение.* Почкование опухоли является общепатологическим процессом, ассоциированным со многими видами рака. Несмотря на то, что в настоящее время нет точного определения данного феномена, многие ученые согласны с тем, что под почкованием следует подразумевать наличие небольших опухолевых кластеров (до пяти клеток в большинстве исследований) которые отделились от основной опухоли и наблюдаются в виде изолированных клеток или небольших скоплений недалеко от основной опухоли. Обычно в опухолях, ассоциированных с почкованием, число дедифференцированных элементов гораздо больше. Более того, сами опухолевые почки являются дедифференцированными и, как правило, часто инвазируют края резекции. В последние годы феномен опухолевого почкования активно изучался как новый способ прогнозирования поведения опухоли в ассоциации с клиническим подходом. Alessandro Lugli et al. (2016) создали алгоритм прогнозирования поведения колоректального рака на основе анализа опухолевого почкования. Присутствие опухолевых почек рассматривается как гистопатологический маркер эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), свидетельствующий о наличии признаков инвазии и метастазирования.

*Цель исследования.* Изучение феномена почкования опухоли, как гистопатологического маркера ЭМП.

*Материалы и методы.* Анализ научных публикаций материалов по теме «Почкование опухолей», световая микроскопия, иммуногистохимическое исследование

(ИГХ) с следующей панелью антител: Ki67, E-cadherin, PanCK,  $\beta$ -catenin, Vimentin, ER, PR, Her2. Исследован материал от 58 пациенток с диагностированной инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа G2–G3 (ICNST).

*Результаты и обсуждение.* Опухолевое почкование присутствовало в 95,3 % анализируемых случаев. Среднее количество опухолевых почек в 10 последовательных полях зрения варьировало от 5 до 42,5. При оценке связи опухолевого почкования с клиническими параметрами по TNM классификации, было обнаружено, что уровень опухолевого почкования достоверно выше у пациенток с наличием регионарных (N1-2) и отдаленных (M1) метастазов, а также у больных с более высокой (III-IV) клинической стадией заболевания. Анализ гистологических препаратов на светооптическом уровне показал, что морфологическая структура клеток в основном узле и опухолевых почках изменчива, наблюдаются все изменения, характерные для ЭМП. Так количество веретенообразных опухолевых клеток в опухолевых почках значительно превышает количество этих же клеток в основной опухоли. При оценке иммуногистохимического профиля первичного опухолевого узла и опухолевых почек показано, что опухолевые почки в ICNST теряют мембранную экспрессию E-кадгерина, меняя ее на цитоплазматическую, либо мембранно-цитоплазматическую, и приобретают экспрессию мезенхимального маркера виментина. Отмечается более низкая экспрессия Ki67 в опухолевых почках, при этом в 97% случаев уровень экспрессии гормональных маммарных маркеров ER, PR и HER2 остается таким же, как и экспрессия в основном опухолевом узле.

*Заключение.* Почкование опухоли - это гистопатологическое состояние, которое представляет собой особый тип опухолевой инвазии, в виде отдельных опухолевых эпителиальных клеток или опухолевых клеток кластеров (до 5 клеток), рассредоточенных внутри стромы на различном расстоянии от опухолевого узла.

Наличие опухолевых почек связано с метастазированием в лимфатические узлы, рецидивами, отдаленными метастазами при некоторых видах рака, включая рак молочной железы.

Опухолевые почки в ICNST рассматриваются как маркеры ЭМП, который представляет собой молекулярный процесс, являющийся признаком инвазии и метастазирования.

Опухолевое почкование в ICNST, может рассматриваться как предиктор злокачественности опухоли, инвазивного потенциала, лимфоваскулярной и периневральной инвазии и потенциально может быть использовано для прогнозирования

поведения опухоли наравне с такими показателями как размер опухоли и статусом лимфоузлов.

## **КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

*Моисеенко Т.И., Непомнящая Е.М., Корниенко С.В., Адамян М.Л.*

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»*

*Минздрава России, Ростов-на-Дону, [evgeniyamarkovna@mail.ru](mailto:evgeniyamarkovna@mail.ru)*

## **CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ENDOMETRIAL CANCER AT THE PRESENT TIME**

*Moiseenko T.I., Nepomnyashchaya E.M., Kornienko S.V., Adamyan M.L.*

*FSBI National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,*

*Rostov-on-Don*

*Введение.* Рак эндометрия занимает второе место по частоте распространения в онкогинекологии среди женщин старше 55 лет и является гетерогенным заболеванием. Ежегодно в России регистрируется более 20 тысяч больных раком тела матки. За последние 5 лет прирост абсолютного числа пациенток составил 15,6%. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями тела матки в возрастном отношении до 75% составляют женщины в пре- и постменопаузе, но в настоящее время отмечается тенденция омоложения больных. Имеются данные об изменении характера гистологических вариантов рака эндометрия.

*Цель исследования.* Изучить морфологические варианты карциномы эндометрия за 20 лет (2000-2020 гг.) по данным гинекологического отделения.

*Материалы и методы.* С 2016-2020г в гинекологическом отделении была прооперирована 1281 больная раком тела матки. Проанализированы гистологические варианты рака тела матки. Выявлен средний возраст больных, фертильность, коморбидная патология, распространение по стадиям и степени дифференцировки опухоли.

*Результаты и обсуждение.* Из 1281 больной, прооперированной по поводу рака тела матки, за 5 лет (2016-2020гг.) эндометриоидная аденокарцинома обнаружена в 77,7% случаев (995 больных). Прогностически неблагоприятные гистотипы рака тела матки (серозная, светлоклеточная и недифференцированная аденокарцинома) выявлены в 5,9% случаев (75 больных). Эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной

дифференцировкой и плоскоклеточная карцинома эндометрия обнаружены у 211 больных (16,4%). Из них: эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой - у 181 больной (14,1%), плоскоклеточная карцинома эндометрия - у 30 больных (2,3%).

20 лет тому назад (1990-2010 гг.) частота гистотипов рака тела матки выглядела иначе: было прооперировано 3212 больных, у которых эндометриоидная карцинома была выявлена в 73% случаев (2344 больных), а серозная – в 11,4% случаев (366 больных), аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой – в 5,6% (180 больных), светлоклеточная – в 2,0% (65 больных), плоскоклеточная аденокарцинома – в 0,9% (30 больных), муцинозная – в 0,2% (8 больных). Проведенный анализ показал, что эндометриоидная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой в настоящее время стала занимать второе место после эндометриоидной карциномы, с увеличением почти в 3 раза.

Средний возраст больных эндометриоидной карциномой с плоскоклеточной дифференцировкой и плоскоклеточной карциномой эндометрия составил –  $60,4 \pm 3,2$  лет, что на 4-7 лет меньше данных двадцатилетней давности. Ранее морфологический тип карциномы эндометрия с плоскоклеточными изменениями был отнесен ко II патогенетическому варианту рака тела матки, в настоящее время подобное деление представляется несостоятельным: многие относят биморфную аденокарциному к I патогенетическому варианту.

Фоновыми изменениями при эндометриоидной аденокарциноме с плоскоклеточной дифференцировкой и плоскоклеточной карциноме в 98% наблюдений были аденомиоз и атрофичный эндометрий. Кроме того отмечен глубокий инфильтративный рост в миометрий (более 1/2 толщины стенки) в 85% наблюдений. Опухоль распространялась на нижний сегмент матки и цервикальный канал в 32% случаев.

При эндометриоидной карциноме с плоскоклеточной дифференцировкой чаще всего диагностировали I-II стадию заболевания, а по степени злокачественности опухоли – G2-G3 (умеренно- и низкодифференцированную). При плоскоклеточной карциноме эндометрия чаще всего была II-III стадия заболевания (G3) высокой степени злокачественности. Отмечено увеличение частоты рецидивов в течение первого года после окончания радикального лечения по стандартной программе у больных с плоскоклеточной карциномой.

Преимущественное большинство женщин с эндометриоидной карциномой с плоскоклеточной дифференцировкой были фертильны, с неоднократными прерываниями беременностей.

*Заключение.* Таким образом, за последние 5 лет (2016-2020г) отмечено увеличение

частоты рака тела матки с уменьшением возраста больных. Среди гистологических типов по-прежнему преобладает эндометриоидная аденокарцинома. Первое место среди неблагоприятных морфологических вариантов занимает биморфная железисто-плоскоклеточная карцинома эндометрия. При этом ее процент увеличился с 5,6 до 14,1%. Плоскоклеточная карцинома эндометрия возросла с 0,9% до 2,3%. Оба варианта рака эндометрия развиваются на фоне аденомиоза, атрофичного эндометрия и характеризуются повышением злокачественного потенциала.

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОДИФИКАЦИЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ**

*Мотолянец П.М., Тишурова Т.В., Юдина О.А.*

*ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами  
Президента Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь, [motolyan@mail.ru](mailto:motolyan@mail.ru)*

## **COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF MODIFICATIONS OF THE MORPHOLOGICAL METHOD IN REPRODUCTIVE MEDICINE**

*Motolyanets P. M., Tishurova T.V., Yudina O. A.*

*State Institution “Republican Clinical Medical Center” of the Office of the President of the  
Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

*Введение.* Бесплодие является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой в большинстве европейских стран, для решения которой применение вспомогательных репродуктивных технологий имеет особо важное значение. Прогнозирование эффективности и оценки целесообразности их применения у каждой конкретной пациентки требует высокоинформативных и надежных диагностических инструментов. Патоморфологическое исследование эндометрия в репродуктивной медицине характеризуется работой с малым объемом ткани, что обусловлено предпочтением клиницистами биопсии эндометрия, как менее инвазивной процедуры, выскабливанию полости матки. Малый объем материала ограничивает возможности метода как для оценки рецепторного статуса эндометрия, так и для выявления плазмочитов в его цитогенной строме. Патоморфологическое исследование яичников у пациенток с бесплодием также ограничено. Биопсия яичника является травмирующей процедурой, которая не только уменьшает овариальный резерв, но и провоцирует склеротические изменения в ткани. Оценка овариального резерва в биоптатах яичника

нецелесообразна, поскольку распределение примордиальных фолликулов в норме неравномерное. На наш взгляд, в качестве объекта патоморфологического исследования заслуживает внимания фолликулярная жидкость. Пункция фолликула при получении яйцеклетки является менее травмирующей процедурой по сравнению с биопсией яичника. В распоряжении морфолога имеется достаточное количество фолликулярных клеток для приготовления от 5 и более препаратов.

*Целью* работы было выбрать оптимальную модификацию морфологического метода для исследования фолликулярной жидкости при применении репродуктивных технологий.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на образцах фолликулярной жидкости, полученной во время забора яйцеклеток при проведении экстракорпорального оплодотворения. Проведена сравнительная характеристика традиционной, жидкостной цитологии и метода клеточных блоков в качестве инструментов пробоподготовки фолликулярной жидкости. Традиционный метод обработки фолликулярной жидкости показал себя как наиболее трудоемкий: потребовал большого количества ручных манипуляций, применения дополнительного оборудования и реагентов. Выполнение иммуногистохимического исследования при применении данной методики не рационально из-за больших клеточных потерь. Также был выявлен ряд недостатков при использовании метода клеточных блоков: трудоемкость, более агрессивное и длительное химическое воздействие на материал в ходе проводки через спирты и ксилол. Очевидное преимущество этой модификации – возможность выполнения серийных срезов для проведения иммуногистохимического исследования с последующей морфометрией и архивацией препаратов. Важной отличительной особенностью метода жидкостной цитологии является удаление в ходе пробоподготовки слизи, иммунокомпетентных клеток, эритроцитов, бактерий, что дало возможность исследовать только клетки интереса и снизило вероятность фонового окрашивания при иммуногистохимическом исследовании, позволило использовать широкую панель антител, обеспечило длительную сохранность изготовленных препаратов.

Производители оборудования и реагентов для жидкостной цитологии предлагают готовые решения в виде виал со спиртосодержащим консервантом. Процессор автоматически определяет клеточность образца и наносит на стекло оптимальное количество клеток. В процессе работы система переносит клетки на стекло с формированием ультратонкого монослоя диаметром 19-20 мм.

Применив метод жидкостной цитологии, удалось достичь оптимальных результатов визуализации гранулезных клеток при световой микроскопии. В препаратах определялись как клеточные группы, так и дискретно расположенные клетки. Хорошо

визуализировались ядра, зернистая цитоплазма, контуры клеток. Окрашивание хромогеном было контрастным и хорошо распознаваемым для программы морфометрической обработки.

*Заключение.* Фолликулярная жидкость – материал доступный для патоморфологической оценки, не требующий дополнительных процедур и материальных затрат. Жидкостная цитология, как метод пробоподготовки фолликулярной жидкости, обеспечивает необходимый потенциал в качестве диагностического инструмента для прогнозирования эффективности и оценки целесообразности применения вспомогательных репродуктивных технологий.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ РЕВИЗИОННОМ  
ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА**

*Мохаммади М.Т., Пашкевич Л.А., Лукашевич А.А.*

*Государственное учреждение “Республиканский научно-практический центр  
травматологии и ортопедии”, Минск, Республика Беларусь, [lukashevichaa89@mail.ru](mailto:lukashevichaa89@mail.ru)*

**MORPHOLOGICAL CRITERIA OF THE EFFICIENCY  
OF THE REHABILITATION MEASURES OF REVISION KNEE  
REPLACEMENT**

*Mohammadi M.T., Pashkevich L.A., Lukashevich A.A.*

*Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk,  
Republic of Belarus*

*Введение.* Тотальное эндопротезирование играет огромную роль в лечении различных патологических процессов коленного сустава. С увеличением количества первичных операций растет и количество ревизионных операций. В Республике Беларусь на 31 первичное эндопротезирование приходится одно ревизионное. Комплекс мероприятий послеоперационного реабилитационного периода, направленный на максимальное снижение возможных осложнений, улучшение непосредственных исходов и отдаленных функциональных результатов лечения, нуждается в оценке эффективности и дальнейшем совершенствовании.

*Цель исследования* – определить морфологические критерии эффективности проведенных реабилитационных мероприятий при ревизионном эндопротезировании коленного сустава.

*Материалы и методы.* Проведено ретроспективное исследование архивных гистологических препаратов 86 пациентов, полученные при первичном эндопротезировании коленного сустава и текущие перипротезные ткани 20 пациентов, полученные при операциях ревизионного эндопротезирования. Патоморфологические исследования материала осуществлялись по общепринятой гистологической методике изучения мягкой и костной тканей.

*Результаты и обсуждение.* Ранний послеоперационный период (ПП) продолжается первые 7-12 дней. В данный период необходимо исключить или оценить степень гнойного воспаления в перипротезной ткани для выбора правильной тактики послеоперационных лечебных мероприятий. Также важным критерием оценки эффективности лечебных мероприятий является степень распространенности и размеров частиц продуктов износа компонентов имплантатов, т.к. их накопление является причиной асептического продуктивного воспаления, стимулирующего остеолитический процесс. В дальнейшем остеолит перипротезной ткани может привести к нестабильности эндопротеза и неэффективности реабилитационных мероприятий.

Поздний ПП начинается с 12-го дня после операции и продолжается в течение до 10 недель с момента операции. Основными задачами позднего ПП являются восстановление функции опоры, передвижения, навыков самообслуживания, профессиональной и социальной активности. В данном периоде важно оценить степень созревания грануляционной ткани между бедренной и большеберцовой костью и металлоконструкцией, которая зависит от индивидуальных особенностей пациента, наличия у него сопутствующих соматических патологий, давности рассасывания бедренного и большеберцового компонента эндопротеза. Также необходимо определение степени выраженности перипротезного остеолита и лимфогистиоцитарной инфильтрации для определения интенсивности и характера реабилитационных мероприятий. В последствии, на третьем этапе реабилитации, пациенты направляются на амбулаторное лечение в амбулаторно-поликлинические учреждения здравоохранения или санаторно-курортные учреждения. Для оценки эффективности реабилитационных мероприятий необходимо оценить ширину грануляционно-фиброзной ткани между бедренной костью и металлоконструкцией и между большеберцовой костью и металлоконструкцией с целью разработки индивидуальной оптимальной схемы дальнейших реабилитационных мероприятий.

*Выводы.* 1. В ранний ПП необходимо оценить степень гнойного воспаления в перипротезной ткани, степень распространенности и размеры частиц продуктов износа компонентов имплантатов.

2. В позднем ПП важно оценить степень созревания грануляционной ткани между бедренной и большеберцовой костью и металлоконструкцией, определение степени выраженности перипротезного остеолита и лимфогистиоцитарной инфильтрации.

3. В третьем периоде реабилитации важными критериями эффективности являются ширина грануляционно-фиброзной ткани между бедренной костью и металлоконструкцией и между большеберцовой костью и металлоконструкцией.

4. Полученные результаты патоморфологических исследований перипротезной ткани коленного сустава показывают необходимость учитывать морфологические изменения тканей вокруг замещаемых имплантатов с целью разработки индивидуального подхода к реабилитационным мероприятиям.

**ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ ЯДРЫШКОВОГО  
ПРОТЕИНА НУКЛЕОФОЗМИНА/B23 В ПРОГНОЗЕ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО  
РАКА ПОЧКИ**

*Мяделец М.Н.<sup>1</sup>, Бобров И.П.<sup>1</sup>, Черданцева Т.М.<sup>2</sup>, Климачев И.В.<sup>1</sup>,  
Климачев В.В.<sup>1</sup>, Лепилов А.В.<sup>1</sup>, Долгатова Е.С.<sup>1</sup>, Долгатов А.Ю.<sup>1</sup>,  
Лушникова Е.Л.<sup>3</sup>, Бакарев М.А.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»

<sup>3</sup>Институт молекулярной патологии и патоморфологии «Федерального  
исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины»,  
Новосибирск, [patan@gb11-brn.ru](mailto:patan@gb11-brn.ru)

**NUCLEOLAR PROTEIN NUCLEOPHOSMIN/B23 SIGNIFICANCE  
IN THE PROGNOSIS OF CLEAR CELL KIDNEY CARCINOMA**

*Myadelets M.N.<sup>1</sup>, Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Cherdantseva T.M.<sup>2</sup>, Klimachev I.V.<sup>1</sup>, Klimachev V.V.<sup>1</sup>,  
Lepilov A.V.<sup>1</sup>, Dolgatova E.S.<sup>1</sup>, Dolgатов A.Yu.<sup>1</sup>, Lushnikova E.L.<sup>3</sup>, Bakarev M.A.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul

<sup>2</sup>I. P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian  
Federation

<sup>3</sup>Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology "Federal Research Center for  
Fundamental and Translational Medicine", Novosibirsk

*Введение.* Нуклеофозмин/B23 – это полифункциональный ядрышковый протеин, который связан с поддержанием структуры хроматина, биогенезом рибосом, дубликацией центромер хромосом во время митоза, регуляцией деления и дифференцировки клеток.

*Целью работы* являлся анализ взаимосвязей экспрессии белка нуклеофозмина/B23 с клинико-морфологическими факторами прогноза и определение влияния данного протеина на послеоперационную выживаемость больных при светлоклеточном раке почки.

*Материал и методы.* Материалом для исследования послужили 119 опухолей от больных, оперированных по поводу рака почки. Средний возраст пациентов составил  $57,8 \pm 0,8$  года. Мужчин было – 56 (47,1%), женщин – 63 (52,9%). Иммуногистохимическое выявление экспрессии белка нуклеофозмина/B23 проводили с применением моноклональных антител Nucleophosmin/B23, клон mouse mAb23 («Labvision») по

рекомендованному производителем протоколу. Оценку иммуногистохимической реакции проводили посредством определения интегральной оптической плотности (ИОП) протеина в ядрышках опухолевых клеток. Высчитывали среднее значение ИОП протеина на 1 ядро в относительных единицах (отн.ед.). Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0.

*Результаты.* Nucleophosmin/B23 имел ядрышковую локализацию. Корреляционный анализ между ИОП белка нуклеофозмина/B23 и клинико-морфологическими параметрами позволил выявить следующие корреляционные взаимосвязи: со стадией опухоли по TNM ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,0001$ ); с размером опухолевого узла ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,0001$ ); с наличием отдаленных и регионарных метастазов ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,0001$ ) и со степенью анаплазии по Fuhrman ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,0001$ ). Не было выявлено взаимосвязей с полом ( $r = -0,01$ ;  $p = 0,93$ ) и возрастом больных ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,21$ ). При I стадии патологического процесса средняя ИОП белка нуклеофозмина/B23 на 1 ядро составила  $1091,5 \pm 34,2$  отн.ед., при опухолях II стадии -  $1940,6 \pm 92,4$  отн.ед. ( $p = 0,0000001$ ), при III стадии -  $2679,2 \pm 182,35$  отн.ед. ( $p = 0,001$ ) и при IV стадии -  $3218,0 \pm 291,6$  отн.ед. ( $p = 0,1$ ). В опухолях размером < 7см ИОП протеина на 1 ядро составила  $1218,6 \pm 47,5$  отн. ед., а в опухолевых узлах  $\geq 7$  см она достоверно возрастала до  $2483,4 \pm 112,2$  отн. ед. на 1 ядро ( $p = 0,001$ ). В локализованных карциномах ИОП белка нуклеофозмина/B23 на 1 ядро составила  $1388,5 \pm 44,2$  отн. ед., а в метастатических ИОП белка достоверно увеличивалась до  $3282,75 \pm 228,3$  отн. ед. ( $p = 0,001$ ). В опухолях степени анаплазии G<sub>1</sub> по Fuhrman средняя ИОП протеина на 1 ядро была  $745,3 \pm 18,9$  отн.ед., в опухолях степени G<sub>2</sub> -  $1029,9 \pm 29,55$  отн.ед. ( $p = 0,0000001$ ), в опухолях степени G<sub>3</sub> -  $2515,3 \pm 69$  отн.ед. ( $p = 0,001$ ) и в опухолях степени анаплазии G<sub>4</sub> -  $4404,3 \pm 282,8$  отн.ед. ( $p = 0,0000001$ ). Были проанализированы отдаленные результаты хирургического лечения у пациентов в зависимости от ИОП белка нуклеофозмина/B23 в клетках опухоли. Поскольку при подсчете ИОП белка медиана составила 1623 отн.ед. на 1 ядро, то данное значение было взято за ту «критическую прогностическую точку», которая позволила разделить больных на группы. В зависимости от ИОП белка 1-ю группу составили больные с опухолями с небольшим количеством белка на 1 ядро (< 1623 отн.ед.), а во 2-ю группу вошли пациенты с карциномами, в клетках которых было большое содержание протеина ( $\geq 1623$  отн.ед.). При исследовании 5-летней послеоперационной выживаемости по методу Каплан-Мейер графическое отражение анализа показало: когда ИОП белка была на 1 ядро < 1623 отн.ед., тогда к 1800 дню после операции кумулятивная доля выживших составила 0,93 (93%), а когда ИОП

белка было  $\geq 1623$  отн.ед., то тогда кумулятивная доля выживших составила 0,74 (74%) (log-rank,  $p = 0,004$ ).

*Заключение.* Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что экспрессия белка нуклеофозмина/B23 была взаимосвязана с рядом важных клинико-морфологических факторов прогноза и влияла на послеоперационную выживаемость больных, что позволяет считать гиперэкспрессию данного протеина неблагоприятным прогностическим фактором при светлоклеточном раке почки.

**ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ В НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ  
ЛЕТАЛЬНОСТИ ПЛОДОВ И ДЕТЕЙ В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ГОРОДЕ  
НОВОСИБИРСКЕ**

*Надеев А.П., Карпов М.А., Жукова В.А.*

*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»,*

*[nadeevngma@mail.ru](mailto:nadeevngma@mail.ru)*

**CONGENITAL MALFORMATIONS IN THE NOSOLOGICAL STRUCTURE OF  
THE LETHALITY OF FETUSES AND CHILDREN IN THE LARGE INDUSTRIAL  
CITY OF NOVOSIBIRSK**

*Nadeev A.P., Karpov M.A., Zhukova V.A.*

*Novosibirsk State Medical University*

*Введение.* Известно, что врожденные пороки развития (ВПР) являются мультифакторными заболеваниями. При этом 20% ВПР связаны с генными мутациями, 10% - с хромосомными aberrациями, 3 – 4% - с влиянием экзогенных (средовых) факторов, более 60% - остаются с невыясненной этиологией. Эпидемиологические показатели ВПР используют в качестве маркера экологической опасности и тератогенных влияний, что имеет особое значение для территорий с высокими уровнями антропогенной нагрузки, такими, как г. Новосибирск, являющимся крупным промышленным центром. Кроме того, ВПР приводят к значительным репродуктивным потерям, сопровождаются детской инвалидностью и ведут к социальным и экономическим потерям. В настоящее время используется Европейский регистр врожденных пороков развития – EUROCAT, мониторинг ВПР проводится по 21 нозологическим формам (Kinsner-Ovaskainen A. et al., 2018).

Мониторинг ВПР осуществляется постоянно в самых различных регионах России (Доброскокова Н.Ф. и др., 2010). В настоящее время рост количества ВПР наблюдается в

большинстве стран мира. Если в странах Европы частота ВПР составляет 1,1 случаев на 1000 рождений (BreidgeBoyle et al, 2018), то в России она достигает 5-6 случаев на 1000 родов.

*Целью исследования* было изучение динамики частоты и нозологической структуры ВПР плодов и детей в период 2015-2017 гг. в крупном промышленном городе Новосибирске.

*Материалы и методы.* За 2015-2017 гг. проведен анализ 531 истории родов, протокола (карты) патологоанатомического вскрытия плодов и детей, умерших в родильных домах и детских стационарах г. Новосибирска. В исследуемую структуру вошли случаи летальности плодов с 22 недель беременности и детей: 2015 г. – 171 (32,2%); 2016 г. – 196 (36,9%); 2017 г. – 164 (30,9%).

*Результаты и обсуждение.* ВПР в 2015-2017 гг. выявлены в 87 наблюдениях (16,4%). Частота ВПР составила в 2015 г. – 19,9% (34 случая); в 2016 г. – 16,8% (33 случая); в 2017 г. – 12,2% (20 случаев). Наиболее частыми ВПР в 2015-2017 гг. были: множественные ВПР (51,7%), сердца и сосудов (20,7%); желудочно-кишечного тракта (8,05%). Причины развития ВПР в большинстве наблюдений (89%) остались неизвестными. Хромосомная патология составила 1,35 % и была представлена 6-ю случаями наследственных синдромов (Дауна, Патау, Денди-Уокера). В 2015 г. среди ВПР преобладали множественные ВПР – 47,1%, ВПР сердца и сосудов – 26,5%. Половые различия были представлены следующим образом: 18 девочек (52,9%) и 16 мальчиков (47,1%). Множественные ВПР наиболее часто включают ВПР сердца и сосудов, центральной нервной системы (ЦНС), костной системы, легких, мочевыделительной системы, селезенки. Пренатально ВПР были диагностированы в 26 наблюдениях (76,5%). В 2016 г. среди ВПР преобладали множественные ВПР – 57,6%, ВПР сердца и сосудов – 24,2%. ВПР выявляли у мальчиков (17 наблюдений - 51,5%) и девочек (16 наблюдений – 40,5%). Множественные ВПР представлены ВПР ЦНС (гидроцефалия, spina bifida, гипоплазия мозолистого тела, микроцефалия), сердца (дефект межжелудочковой перегородки, коарктация аорты, фиброэластоз эндокарда, транспозиция магистральных сосудов), почек (гидронефроз, гипоплазия почек, подковообразная почка), легких (добавочные бронхи, стеноз трахеи, бронхо-легочная дисплазия, гипоплазия почек). Пренатально ВПР были диагностированы в 24 наблюдениях (72,7%). В 2017 г. частота ВПР была меньшей в сравнении с предыдущим 2016 г в 1,5 раза, при одинаковом количестве родов. ВПР были представлены множественными ВПР – 50% и ВПР сердца и сосудов – 40%. ВПР выявляли у мальчиков в 11 наблюдениях (55%) и девочек - 9

наблюдений (45%). Множественные ВПР представлены ВПР ЦНС (гидроцефалия, гипоплазия мозолистого тела, мозжечка, микроцефалия), сердца (дефект межжелудочковой перегородки, коарктация аорты, пороки Фалло, транспозиция магистральных сосудов, фиброэластоз эндокарда), почек (гидронефроз, гипоплазия почек, подковообразная почка), легких (добавочные бронхи, стеноз трахеи, бронхо-легочная дисплазия, гипоплазия легких), ЖКТ (атрезия пищевода, дивертикул пищевода, атрезия двенадцатиперстной кишки). Пренатально ВПР были диагностированы в 16 наблюдениях (80%).

*Заключение.* Во все периоды наблюдения (2015 – 2017 гг.) в структуре ВПР выявляли 3 основных системных ВПР: множественные, сердца и сосудов, ЦНС, при этом множественные ВПР занимали лидирующее положение. Среди ВПР ЦНС преобладала гидроцефалия и spina bifida; ВПР сердца и сосудов - дефект межжелудочковой перегородки. В рассматриваемый период времени возросла частота ВПР желудочно-кишечного тракта и легких. Пренатальная диагностика ВПР составила 72-80%.

## **ОПЫТ РАБОТЫ ПО ПОДГОТОВКЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БАЗ ДАННЫХ ЦИФРОВЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ**

***Новикова Т.О., Борбат А.М.***

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва,*

*[tatyana.novikova1910@gmail.com](mailto:tatyana.novikova1910@gmail.com)*

## **WSI DATABASES PREPARATION AND APPLICATION EXPERIENCE**

***Novikova T.O., Borbat A.M.***

*Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,*

*Moscow*

*Введение.* Применение сканированных цифровых микропрепаратов (WSI) является основой внедрения цифровых технологий в исследовательскую и диагностическую морфологию. В сети Интернет имеются открытые наборы данных (НД) WSI. Большинство НД создаются для машинного обучения. Однако их также можно использовать как учебный материал.

*Цель и задачи исследования.* Обобщить и представить опыт работы по подготовке и использованию НД WSI:

- выделить основные задачи, для решения которых могут быть использованы НД WSI;

- сравнить различные подходы формирования баз данных по ресурсоемкости;
- предложить рекомендации по подготовке баз данных гистологических изображений

*Материалы и методы.* Для формирования НД были использованы микропрепараты с патологиями молочной железы (193), желудочно-кишечного тракта (57), эндометрия (25), мочевыделительной системы (28), меланоцитарных поражений (21), различных опухолей (32), метастазов в лимфатические узлы (97). Апробация применения WSI проводилась в период с 2014 по 2021 гг. для обучения врачей-курсантов, ординаторов и для исследовательской работы.

*Результаты исследования.* Рекомендации по формированию НД:

1. Для студентов: должен включать типовые патологические процессы, аннотирование может осуществляться ординаторами.
2. Для ординаторов: широкий спектр типовых патологий с вариабельностью между различными случаями, аннотирование требует привлечения квалифицированных патологоанатомов.
3. Для врачей: для аннотирования препаратов необходимо привлекать опытных врачей-патологоанатомов со специализацией по данной патологии.
4. Для исследований: WSI при увеличении объектива x20 или x40, нередко с использованием нескольких слоев.
5. Для морфометрии: НД определяется целью исследования, методы морфометрии являются инструментами.

По ресурсоемкости были выделены три группы: наибольших ресурсов требует решение задачи сегментации (для исследований), наименьшие затраты требуют наборы данных для морфометрии, обучения студентов и ординаторов, остальные наборы данных требуют средних по объемам ресурсов.

*Выводы.*

1. В работе принципиально продемонстрирована возможность баз данных гистологических изображений для обучения врачей в рамках высшего и последипломного образования.
2. Сформулирован спектр задач, для решения которых могут использоваться базы данных гистологических изображений: для студентов, ординаторов, врачей и для исследовательской деятельности.

3. Дана оценка ресурсоемкости подготовки различных баз данных: наиболее трудоемкие для решения задач сегментации, наименьший ресурс требуется для подготовки типовых наборов для обучения врачей в ординатуре.

4. Представлены базовые алгоритмы для подготовки баз данных гистологических изображений для решения различных задач.

5. В настоящее время формируются новые наборы данных, и изучается возможность получения гранта для разработки завершено образовательного продукта в виде программного обеспечения.

### **“ПОЧЕМУ Я НЕ ПАТОЛОГОАНАТОМ”: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО АНКЕТИРОВАНИЯ ОРДИНАТОРОВ ПЕРВОГО ГОДА И ВЫЯВЛЕННЫЕ СВЯЗИ С ВЫБРАННОЙ СПЕЦИАЛИЗАЦИЕЙ**

***Новикова Т.О., Борбат А.М.***

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России,*

*[tatyana.novikova1910@gmail.com](mailto:tatyana.novikova1910@gmail.com)*

### **«WHY I AM NOT A PATHOLOGIST»: ASSAY ANALYSIS BY FIRST YEAR RESIDENTS AND COMPARISON TO SPECIALITY**

***Novikova T.O., Borbat A.M.***

*Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,*

*Moscow*

*Введение.* В настоящее время в патологоанатомической службе РФ существует дефицит кадров, достигающий 70% в некоторых регионах, что регулярно отмечается в ежегодном докладе главного внештатного специалиста Минздрава РФ о состоянии развития службы. Представляет определенный интерес изучение не только причин выбора специальности, но и причины отказа выпускников медицинских ВУЗов от патологической анатомии в пользу других специальностей.

*Цель исследования* – определить причины, которые препятствуют выпускникам медицинских ВУЗов выбирать специализацию по патологической анатомии. Задачи: провести открытое анкетирование ординаторов первого года, обучающихся в Медико-биологическом университете ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, по программам других специалитетов, в виде эссе на тему “Почему я не патологоанатом”; выделить основные причины, отмеченные анкетирруемыми; провести статистический анализ, определить факторы и их связь с озвученными причинами.

*Материалы и методы.* В 2019 и 2020 гг. ординаторам 1 года, проходящим обучение по дисциплине «патология» было предложено написать эссе объемом 2500 знаков без учета пробелов, без проверки на плагиат, на тему «Почему я не патологоанатом», при этом какие-либо требований к содержанию не предъявлялось. В первый год было получено 145 эссе, во второй – 139. По признаку “специальность” все наблюдения были объединены в условные группы: профпатология (30), диагностика (44), терапия (169), хирургия (32). По результатам первичного изучения эссе было выделено 12 основных причин, которые указывали респонденты как фактор не выбора специальности “патологическая анатомия”: страх смерти, пол, эмоциональное выгорание, токсические и инфекционные воздействия, заработная плата, карьерный рост и профессиональное развитие, неприятие микромира, изменение представления, реальная помощь и результат работы, общение с пациентом, аутопсии, высокий уровень знаний. Для статистического анализа использовались множественный анализ соответствий и критерий хи-квадрат.

*Результаты исследования.* По признаку “Реальная помощь и результат работы” достоверно различались группы терапия и диагностика, значение хи-квадрат 12,1  $p=0,007$ ; скорректированные значения: диагностика-терапия  $p=0,007$ ; диагностика-хирургия  $p=0,054$ . Достигнутый уровень объясненной дисперсии составил для первого фактор - 18,9%, для второго фактора - 14,0%, для третьего - 11,8%. Группы “терапия” и “хирургия” были объединены, так как близки по многим признаками. Достоверные отличия удалось найти только для признака “реальная помощь и результат работы и общение с пациентом”, значение хи-квадрат 10,05  $p=0,007$ ; скорректированное значение диагностика-терапия+хирургия  $p=0,01$ , при этом скорректированное значение ошибки уменьшилось на 16% по сравнению с признаком “реальная помощь и результат работы”. Респонденты группы “терапия+хирургия” чаще всего упоминают в своих эссе, что для них важны общение с пациентами и непосредственная причастность к лечебному процессу и его результату. Респонденты группы «диагностика» отмечали обеспокоенность рисками токсического и инфекционного поражения, необходимостью стрессоустойчивости.

*Заключение.* Среди диагностических специальностей и специальностей, непосредственно не связанных с лечебным процессом, патологическая анатомия уступает, так как считается рискованной с точки зрения инфекционного и токсического поражения, и требующая значительных эмоциональных ресурсов. Выпускники, которые выбирают клинические специальности чаще упоминают о стремлении помогать и видеть результат своей работы, а также общаться с пациентами, что отличает их от выпускников, которые выбрали другие специальности, не участвующие непосредственно в лечебном процессе.

Вероятно, привлечение специалистов в патологическую анатомию должно производиться из числа выпускников, выбирающих диагностические специальности.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ GFAP В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК ГЛИОМЫ

*Носова О.И.<sup>1</sup>, Яшин К.С.<sup>2</sup>, Медяник И.А.<sup>2</sup>, Попов А.В.<sup>3,4</sup>, Семьянов А.В.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*ФГБНУ Институт Экспериментальной Медицины, Санкт-Петербург,  
[nosova@neuro.nnov.ru](mailto:nosova@neuro.nnov.ru),*

<sup>2</sup>*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»  
Минздрава России, Нижний Новгород*

<sup>3</sup>*ФГБНУ Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и  
Ю. А. Овчинникова РАН, Москва*

<sup>4</sup>*ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный  
университет им. Н.И. Лобачевского»*

## GFAP AS A MARKER OF GLIOMA CELL DIFFERENTIATION

*Nosova O.I.<sup>1</sup>Yashin K.S.<sup>2</sup>, Medyanik I.A.<sup>2</sup>, Popov A.V.<sup>4</sup>, Semyanov A.V.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg*

<sup>2</sup>*Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny  
Novgorod*

<sup>3</sup>*Institute of Bioorganic Chemistry of Academicians M.M. Shemyakin and  
Y.A. Ovchinnikov RAS, Moscow*

<sup>4</sup>*Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod*

*Введение.* Глиомы представляют собой гетерогенную группу злокачественных первичных опухолей головного мозга, которые возникают из глиальных клеток или их предшественников. Хотя молекулярно-биологические подходы диагностики глиом активно разрабатываются, классические гистологические методы и биомаркеры активно используются в клинике. Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) является классическим инструментом для выявления астроцитомы как в клинических, так и в экспериментальных условиях.

*Цель исследования* – в данной работе мы изучали возможность использования астроцитарного маркера GFAP в образцах, удаляемого при осуществлении доступа к опухоли операционного материала: коры, белого вещества по краю опухолевой резекции

и опухолей человека с целью дальнейшего использования этого маркера для определения опухолевых клеток.

*Материалы и методы.* В данной работе были использованы образцы биопсии мозга человека: материал операционной биопсии опухоли, а также коры и белого вещества по краю опухолевой резекции. Образцы фиксировались в цинк-этанол-формальдегиде, после рутинной заливки в парафин, изготавливались срезы толщиной 5 мкм. Было проведена иммуногистохимическая реакция на GFAP (Agilent, США), визуализированного с помощью 3,3'-диаминобензидина из набора DAB+ (Agilent, США). Исследование одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России от 25.06.2019 (выписка из протокола №2).

*Результаты и обсуждение.* Проведенное иммуногистохимическое исследование образцов операционного материала коры человека показало нормальную структуру астроцитов. Сомы клеток характеризовались типичной округлой формой. Мы наблюдали GFAP-позитивные астроциты с большим количеством отростков и ярко выраженной доменной организацией. Далее был проведен анализ белого вещества по краю опухолевой резекции. Были обнаружены следующие изменения в астроцитах: астроцитарные отростки разрушены, межклеточное пространство заполнено GFAP-позитивными гранулами, сомы клеток становятся более круглыми, доменная организация трудно определима, изменяется характер распределения GFAP в соме – GFAP перераспределяется к клеточной мембране. Также мы исследовали материал операционной биопсии опухоли, где астроциты не имели отростков, форма клеток круглая, GFAP локализовался преимущественно вблизи клеточной мембраны, астроцитарные домены не наблюдались, внеклеточное пространство заполнено GFAP-позитивными агрегатами.

*Заключение.* Использование маркера GFAP позволяет выявить морфологические особенности астроцитов, что может быть использовано в дальнейшем для разработки систем обнаружения опухолевых клеток для дифференцировки степени злокачественности опухоли.

## ДИФФУЗНОЕ АЛЬВЕОЛЯРНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ И УРОВЕНЬ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ SARS-COV-2 В ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Одилов А.А.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

[a.odilov.tma@gmail.com](mailto:a.odilov.tma@gmail.com)

## DIFFUSE ALVEOLAR DAMAGE AND SARS-COV-2 VIRAL LOAD LEVEL IN LUNGS OF COVID-19 PATIENTS

Odilov A.A.

*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia*

*Введение.* Основной причиной смерти пациентов с COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, является развитие тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), в основе которого лежит диффузное альвеолярное повреждение (ДАП). Однако, до сих пор мало сведений о патогенетической связи между различными стадиями ДАП и частотой выявления РНК коронавируса, а также уровнем вирусной нагрузки (ВН) SARS-CoV-2 в тканях легких у пациентов, умерших с COVID-19.

*Цель исследования* – изучить взаимосвязь между морфологическими стадиями ДАП и уровнем ВН SARS-CoV-2 в легких у пациентов с COVID-19.

*Материалы и методы.* В качестве материала использованы фиксированные в формалине и заключенные в парафин образцы ткани легких 36 пациентов (21 мужчина, 15 женщин) в возрасте от 52 до 95 лет (медиана – 76,5 лет), взятых для стандартных посмертных гистологических исследований. Для гистологического исследования серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятым методикам. Выделение РНК и получение кДНК из фиксированных в формалине и заключенных в парафин тканей легких осуществлены с использованием наборов реагентов PureLink™ FFPE (Invitrogen Corporation, США) и РЕБЕРТА-L (ИнтерЛабСервис, Россия), соответственно. Количественная оценка ВН SARS-CoV-2 в легких проводилась по методике, описанной в ранее опубликованной работе Абдуллаева и соавторов (Abdullaev et al., 2021), и выражалась числом копий РНК SARS-CoV-2 на 100 копий РНК человеческого гена ABL1.

*Результаты и обсуждение.* В результате гистологического исследования тканей легких 36 пациентов, в 47,2% случаев (17/36) была определена пролиферативная фаза ДАП, которая у трех пациентов сочеталась с бронхопневмонией с фокусами кровоизлияний, и еще у двух – с эмфиземой легких. В 36,1% случаев (13/36) была

выявлена экссудативная фаза ДАП, которая также сочеталась с бронхопневмонией (у двух пациентов) и кровоизлиянием (у одного пациента). У остальных 6 пациентов (16,7%) была выявлена бронхопневмония, которая в двух случаях сочеталась с кровоизлияниями и фиброзом. По результатам молекулярно-генетического исследования РНК SARS-CoV-2 была выявлена у 33 пациентов (91,6%), уровень ВН SARS-CoV-2 варьировал от 18 до 250281 копий РНК SARS-CoV-2 на 100 копий РНК ABL1 (медиана – 1016). Уровень ВН SARS-CoV-2 в образцах легких с пролиферативной фазой ДАП составил 0-2657, а в образцах с экссудативной фазой ДАП – 4909-250281 копий РНК SARS-CoV-2 на 100 копий РНК ABL1. ВН SARS-CoV-2 в образцах с бронхопневмонией и кровоизлияниями составила 0-313 копий РНК SARS-CoV-2 на 100 копий РНК ABL1. При статистическом анализе данных была выявлена сильная прямая корреляционная связь гистологической фазы ДАП с уровнем ВН SARS-CoV-2 в легких (Spearman's  $\rho=0.846$ ,  $p<0.001$ ). Возможно, поэтому именно экссудативная фаза ДАП представляет собой «временное окно», в котором вероятность обнаружения SARS-CoV-2 в легких является наиболее высокой (Schaefer et al., 2020).

*Заключение.* При гистоморфологических исследованиях аутопсийной ткани легких частота пролиферативной фазы ДАП превалирует над экссудативной, составляя 47,2% против 36,1%. Патогенез экссудативной фазы непосредственно связан с активной репликацией SARS-CoV-2, о чем свидетельствует почти десятикратно превышающий уровень ВН SARS-CoV-2 в экссудативной фазе ДАП, чем в пролиферативной (4909-250281 против 0-2657 копий РНК SARS-CoV-2, соответственно).

**КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ 2020  
ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

**Ожиганова И.Н., Деев Р.В.**

*СЗГМУ им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, [irina.ozhiganova@gmail.com](mailto:irina.ozhiganova@gmail.com)*

**WHO CLASSIFICATION 2020  
TUMORS OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM**

**Ozhiganova I.N., Deev R.V.**

*I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg*

*Введение.* На 32 Европейском конгрессе патологов в Глазго (Шотландия) была представлена новая классификация опухолей органов женской репродуктивной системы

(ОЖРТ). Полностью изменился формат книги и состав редакционной коллегии. Внесены изменения в содержание, а именно, в начале издания приводятся классификации и системы стадирования TNM всех опухолей ОЖРС, а затем перечисляются и иллюстрируются опухоли и опухолеподобные процессы. В новом издании 16 глав, последняя глава посвящена наследственным опухолевым синдромам, где подчеркивается возрастающая роль патологоанатома в мультидисциплинарной оценке наследственных заболеваний. Приводятся коды в соответствии с международной классификацией онкологических болезней (ICD-O) и МКБ-11, диагностическая молекулярная патология, стадирование, основные и дополнительные диагностические критерии.

*Цель работы* – познакомить российских патологоанатомов с 5 изданием ВОЗ и сообщить, что международное Агентство по изучению рака (IARC) больше не планирует публиковать электронные версии классификаций ВОЗ, а предлагает пользоваться он-лайн-классификациями по ссылке <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>, которые будут регулярно обновляться, обеспечивая немедленный доступ к последнему контенту.

Классификация опухолей ОЖРС значительно изменилась за последнее десятилетие благодаря молекулярно-генетическим исследованиям, которые влияют на распределение новообразований по категориям, диагностику, лечение и прогноз. Гистологическая классификация опухолей продолжает развиваться в направлении интегрированной морфо-молекулярной. Самые существенные достижения молекулярной патоморфологии относятся к карциномам эндометрия, которые благодаря использованию суррогатных иммуногистохимических маркеров, разделены на четыре субтипа с различным прогнозом. Причем, молекулярные исследования рекомендуются только для high-grade опухолей, в связи с тем, что более  $\frac{2}{3}$  карцином эндометрия – это low-stage и low-grade эндометриоидные, не требующие молекулярного профилирования. Приводятся новые главы, объединяющие новообразования ОЖРС, имеющие аналогичные морфологические и молекулярные характеристики, а именно нейроэндокринные, мезенхимальные и гематолимфоидные опухоли. Нейроэндокринные опухоли, за исключением карциноидов яичников, в настоящее время классифицируются в соответствии с терминологией, аналогичных опухолей легких и поджелудочной железы, согласно недавно опубликованному решению IARC и ВОЗ. Среди гематолимфоидных новообразований особое внимание уделяется тем, которые чаще всего наблюдаются в ОЖРС. В классификации опухолей яичников термин «мелкоклеточная карцинома гиперкальциемического типа» сохранен и применяется вместо предложенного «рабдоидная опухоль», поскольку большинство опухолей обусловлены мутациями *SMARCA4*, но лишь единичные с рабдоидой морфологией. Кроме того, серозные

микропапиллярные опухоли яичников включены в группу серозных пограничных, и использование термина «low-grade неинвазивная серозная карцинома» не рекомендуется. Low- и high-grade серозные карциномы яичников считаются разными опухолями, так как имеют различное происхождение, морфологию и молекулярно-генетические нарушения. Карциносаркома тела матки классифицируется как high-grade карцинома эндометрия, а не как смешанная опухоль, на основании молекулярного и биологического сходства. Категория гладкомышечных опухолей была расширена за счет новой фумарат-гидратазы-дефицитной лейомиомы, а категория эндометриальной стромальной саркомы дополнена новыми слияниями генов, в том числе *BOOR*. В категории смешанных опухолей матки не рекомендуется использовать термин «аденофиброма». Диагностика ВПЧ кардинально изменила обозначение эпителиальных опухолей ОЖРС. Аденокарциномы и плоскоклеточные опухоли шейки матки теперь делятся на ВПЧ связанные и независимые, что влияет на лечение и прогноз. Плоскоклеточные поражения-предшественники вульвы и влагалища классифицируются в соответствии со стандартной бинарной терминологией Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST), но трехуровневая классификация интраэпителиальной неоплазии также применяется. Важным нововведением является перевод количества митозов из традиционного знаменателя на 10 HPF (полей зрения большого увеличения) в площадь, выраженную в мм<sup>2</sup>, что необходимо для определения реальной площади, на которой производится подсчет митозов.

*Заключение.* Таким образом, 5-е издание классификации ВОЗ отражает этап представлений об опухолях ОЖРС на пути развивающегося знания и вызовет интерес патологоанатомов, непрерывно совершенствующих профессиональные компетенции.

**ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПУХОЛЬ-АСОЦИИРОВАННЫХ  
ФИБРОБЛАСТОВ В КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ**

**Олейникова Н.А.**

*ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
медицинский научно-образовательный центр, Москва, [ale\\_x\\_05@mail.ru](mailto:ale_x_05@mail.ru)*

**PREDICTOR VALUE OF TUMOR-ASSOCIATED FIBROBLASTS IN  
COLORECTAL CANCER**

**Oleynikova N.A.**

*Lomonosov Moscow State University, Medical Research and Educational Center, Moscow*

*Введение.* Колоректальный рак занимает 2 место в мировой структуре онкологической заболеваемости у женщин и 3 место у мужчин. Опухоль-ассоциированные фибробласты (CAF) – неэпителиальные неиммунные клетки с мезенхимными свойствами, расположенные в строме опухоли или по ее краю и играющие роль в ее прогрессии. CAF выявлены, в том числе, для колоректального рака. Несмотря на то, что для CAF показана экспрессия различных белков ( $\alpha$ SMA, FAP, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$  и POD), пока что не существует способа их идентификации в ткани опухоли, что связано с неспецифичностью перечисленных маркеров для данной группы клеток. Опухолевые почки (tumor budding) – единичные клетки или кластеры не более чем из 4 клеток, которые находятся в инвазивном крае опухоли и расцениваются как независимый прогностический фактор колоректального рака.

*Цель* – идентификация и оценка уровня экспрессии маркеров CAF в колоректальном раке, выявление зависимостей между их экспрессией в различных частях опухоли, а также оценка выраженности популяции CAF в опухолевых почках при помощи сравнения экспрессии POD в различных частях опухоли.

*Материалы и методы.* На материале 49 случаев аденокарцином толстой кишки проведено ИГХ исследование с 6 антителами: к POD,  $\alpha$ SMA, FAP, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$  (Abcam) и PCK (Dako). Детекцию дуплексной метки осуществляли с помощью набора Double Stain IHC Kit: M&R on human tissue (HRP/DAB&AP/Red, Abcamab210058). На каждом из срезов параллельно проводили две реакции:  $\alpha$ SMA+POD,  $\alpha$ SMA+FAP,  $\alpha$ SMA+PDGFR $\alpha$  и  $\alpha$ SMA+PDGFR $\beta$ . Для оценки выраженности популяции CAF в опухолевых почках также были проведены реакции POD+PCK. Оценка уровня экспрессии всех белков производилась количественным методом (путем цветовыделения и подсчета площади на поле зрения в программе LASX). Также был оценена экспрессия POD в

опухолевых почках полуколичественным методом (выраженная, умеренная, слабая и отрицательная). Для статистической обработки использовали программу Statistica 10.

*Результаты.* В интактной слизистой оболочке экспрессии POD, FAP, PDGFR $\alpha$  и PDGFR $\beta$  обнаружено не было,  $\alpha$ SMA экспрессировался в мышечной пластинке слизистой оболочки и перикрипталных фибробластах. Уровень экспрессии  $\alpha$ SMA оказался значимо выше в центральной зоне и инвазивном крае, а уровень POD – в апикальной части. Отмечена значимая корреляция между высоким уровнем PDGFR $\beta$  в апикальной зоне и глубиной инвазии T3-T4 ( $p=0,0281$ ). Похожая корреляция обнаружена между высоким уровнем PDGFR $\beta$  в инвазивном крае и глубиной инвазии ( $p=0,0137$ ). Высокий уровень  $\alpha$ SMA в апикальной зоне ( $p=0,0001$ ), высокий уровень  $\alpha$ SMA в центральной зоне ( $p=0,019$ ), высокий POD в апикальной зоне ( $p=0,0222$ ), высокий POD в центральной ( $p=0,0206$ ) и высокий PDGFR $\beta$  в апикальной ( $p=0,014$ ) значимо коррелировали с наличием метастазов в лимфатические узлы. Обнаружена корреляция между высоким уровнем POD в инвазивном крае и наличием отдаленных метастазов (M1,  $p=0,0264$ ). Между уровнем реакции подопланина вокруг опухолевых почек и его уровнем в инвазивном крае удалось выявить статистически значимую связь ( $p<0,01$ ), свидетельствующую об отсутствии необходимости учитывать реакцию именно вокруг опухолевых почек. В ходе работы было отмечено, что в большинстве муцинозных аденокарцином наблюдается выраженная реакция подопланина непосредственно вокруг муцинозных комплексов и озер слизи. Корреляционный анализ показал выраженную обратную взаимосвязь между уровнями  $\alpha$ SMA и POD в апикальной зоне ( $r = 0,394, p=0,006$ ) и чуть менее сильную взаимосвязь между PDGFR $\beta$ /PDGFR $\alpha$  в инвазивном крае ( $r=0,468, p=0,043$ ).

Впервые мы обратили внимание, что внутренний (ближайший к опухолевым комплексам) слой CAF отличался в разных случаях для разных пар маркеров. В случаях, где внутренний слой представлен  $\alpha$ SMA, статистически более часто обнаруживалось наличие метастазов в региональные лимфоузлы по сравнению со случаями со смесью маркеров ( $p=0,007$ ) и случаями с экспрессией POD в качестве внутреннего ( $p=0,024$ ).

*Заключение.* Полученные данные о локализации маркеров CAF свидетельствуют о гетерогенности популяции CAF в колоректальном раке. Впервые обращено внимание на более выраженную реакцию вблизи муцинозных комплексов. Впервые отмечено, что внутренний (ближайший к опухолевым комплексам) слой CAF отличается в разных карциномах колоректального рака. В случаях, где внутренний слой представлен  $\alpha$ SMA, статистически более часто обнаруживалось наличие метастазов в региональные

лимфоузлы по сравнению со случаями со смесью маркеров ( $p=0,007$ ) и случаями с экспрессией POD в качестве внутреннего ( $p=0,024$ ).

### ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОЕ БЕСПЛОДИЕ:

#### ТАЙНА ЗА СЕМЬЮ ПЕЧАТЯМИ

Оразов М.Р.<sup>1</sup>, Радзинский В.Е.<sup>1</sup>, Михалева Л.М.<sup>2</sup>, Хамошина М.Б.<sup>1</sup>, Волкова С.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва

### ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY:

#### THE MYSTERY BELOW THE SEVEN SEALS

Orazov M.R.<sup>1</sup>, Radzinsky V.E.<sup>1</sup>, Mikhaleva L.M.<sup>2</sup>, Khamoshina M.B.<sup>1</sup>, Volkova S.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>2</sup>A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow

*Введение.* Нарушения восприимчивости эндометрия к имплантации бластоцисты являются крайне актуальной проблемой современной репродуктологии и морфологии. Вклад нарушений рецептивности эндометрия в патогенез бесплодия у женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) доподлинно не известен и остается загадкой. Не одно десятилетие в разных биологических субстратах ведется поиск маркеров, специфичных для НГЭ, который до сих пор не завершился успехом. На основании единичных научных работ, демонстрирующих достоверный уровень экспрессии транскрипционных факторов GATA2, GATA6 и SF-1 в эктопическом эндометрии (Dyson M.T. et al., 2014; Bernardi L.A. et al., 2019), было решено изучить их окрашивание в эктопическом эндометрии женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием для выявления взаимосвязи с нарушениями рецептивности, маркером которых был выбран NOXA10.

*Цель исследования* – расширить представления о патогенезе нарушений рецептивности эндометрия у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием на основании оценки экспрессии специфичных для НГЭ маркеров в период окна имплантации.

*Материалы и методы.* Были изучены биоптаты эндометрия ( $n=78$ ), полученные путем пайпель-биопсии в период предполагаемого окна имплантации. Для сравнительного анализа было проведено разделение материала на группы в зависимости от репродуктивного статуса. Основную группу составили 32 биоптата, полученных от

женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, группу сравнения — 33 образца эндометрия от женщин с НГЭ, реализовавших свою репродуктивную функцию не более 3 лет назад от момента исследования и не имевших в анамнезе бесплодия, группу морфологического контроля — биоптаты 13 фертильных женщин без НГЭ. После окрашивания материала гематоксилином и эозином проводилась патоморфологическая оценка состояния эндометрия: все образцы соответствовали стадии секреции, патологические изменения отсутствовали. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось в иммуностейнере Ventana Bench Mark UltraIHDSh (США) на парафиновых срезах по стандартной методике с предварительной демаскировкой антигенов в СВЧ-печи и применением моноклональных антител к транскрипционным факторам НОХА10, GATA2, GATA6, SF-1.

*Результаты и обсуждение.* При сопоставлении основной группы с группой сравнения у бесплодных женщин с НГЭ было выявлено повышение экспрессии GATA2 в 1,6 раза, GATA6 — в 1,7 раза, SF-1 — в 1,5 раза и снижение экспрессии НОХА10 в 2,9 раза (во всех случаях  $p < 0,05$ ). Аберрантная экспрессия транскрипционных факторов GATA2, GATA6 и SF-1, участвующих в поддержании локального гормонального баланса, свидетельствует о наличии его нарушений, а низкий НОХА10 — о снижении имплантационного потенциала эндометрия в целом.

При сравнении фертильных женщин с НГЭ и группой морфологического контроля мы выявили статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение экспрессии GATA2 в строме (в 1,6 раза) и в железах (в 1,8 раза). Согласно данным литературы, активация GATA2 необходима для содействия передачи сигналов прогестерона в строме эндометрия (Rubel С.А. et al., 2016). По остальным параметрам значимых различий не было, что демонстрирует состоятельный имплантационный потенциал эндометрия у фертильных женщин как с НГЭ, так и без него.

При сравнении основной группой с морфологическим контролем аналогичные изменения, полученные при сопоставлении биоптатов эндометрия от бесплодных и фертильных женщин с НГЭ, были выражены сильнее: повышение экспрессии GATA2 в строме (в 2,5 раза) и в железах (в 2,2 раза), GATA6 и SF-1 в строме (в обоих случаях в 2 раза) и снижение экспрессии НОХА10 как в строме (в 3,6 раза), так и в железах (в 2,8 раза) (во всех случаях  $p < 0,05$ ). На основании большего снижения НОХА10 полученные данные демонстрируют более выраженные нарушения рецептивности эндометрия, а также чрезмерную активацию GATA2, GATA6, SF-1, которая, по нашему мнению, вносит вклад

в инфертильность женщин с НГЭ за счет участия в реализации нарушений восприимчивости эндометрия к имплантации бластоцисты.

*Заключение.* В эндометрии женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием обнаружена aberrantная экспрессия HOXA10, GATA2, GATA6, SF-1. В основе патогенеза нарушений рецептивности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии лежат изменения экспрессии транскрипционных факторов, специфичных для НГЭ, влияющих на локальный гормональный баланс.

**ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СВОБОДНЫХ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОВУСЛАННЫХ АУТОТРАНСПЛАНТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ  
ОБЛАСТИ БУГРА И ТВЕРДОГО НЕБА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ**

***Паринов Д. А.<sup>1</sup>, Васильев А. В.<sup>1,2,3</sup>, Бадалян К.Ю.<sup>1,3</sup>, Мартиросова А. Ю.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» МЗ РФ, Москва, [daparinov@gmail.com](mailto:daparinov@gmail.com)

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет),  
Москва

<sup>3</sup>Российский Университет Дружбы Народов, медицинский институт, Москва

**HISTOMORPHOMETRIC EVALUATION OF AUTOGENEOUS CONNECTIVE  
TISSUE GRAFT OBTAINED FROM THE AREA OF THE MAXILLARY TUBEROSITY  
AND PALATE OF THE UPPER JAW**

***Parinov D. A.<sup>1</sup>, Vasilyev A. V.<sup>1,2,3</sup>, Badalyan K. Yu.<sup>1,3</sup>, Martirosova A. Yu.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery, Moscow,  
[daparinov@gmail.com](mailto:daparinov@gmail.com)

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the  
Russian Federation (Sechenov University), Moscow

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Moscow

*Введение.* Свободные соединительнотканые трансплантаты из области неба и бугра верхней челюсти широко используются в стоматологии для восполнения дефицита мягких тканей. Однако еще не было проведено комплексного морфологического и клинического исследования, показывающего зависимость объема, консистенции и цвета сформированной десны от таких характеристик свободного соединительнотканного

аутооттрансплантата, как плотность клеток и объем сосудистого русла. В связи с этим нами была поставлена цель провести такое исследование.

*Материалы и методы.* Исследование было выполнено на биопсийном материале, полученном от пациентов, которым выполняли пластику мягких тканей вокруг дентальных имплантатов. Для пластики использовали соединительнотканые аутооттрансплантаты из донорских областей твердого неба и бугра верхней челюсти, часть из которых отправляли на гистологическое исследование. Через 3 мес. после пластики мягкие ткани, полученные при открытии имплантата на этапе установки формирователя десны, также отправляли на гистологическое исследование. Полученный материал фиксировали 10% раствором нейтрального формалина не менее суток, обезвоживали в градиенте спиртов и ксилола и заключали в парафин. Далее изготавливали срезы толщиной 4-6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Маллори (Biovitrum, Россия). Панорамные изображения гистологических срезов получали с использованием микроскопа Axioimager M.1 и программного комплекса Zen Pro (Carl Zeiss, Германия). Морфометрию проводили в программе Photoshop из набора CS 2021 (Adobe, США). На срезах определяли относительное количество фибробластов в единице площади, относительную площадь сосудов, коллагеновых волокон и жировой ткани. Результаты клинической эффективности аутооттрансплантов определяли с помощью «шкалы розовой эстетики» (ШРЭ) Furhauser (2005): оценивали биотип десны, высоту мезиального и дистального межзубных сосочков, зенит десневого контура в сравнении с одноименным зубом на противоположной стороне, ширину зоны кератинизированной прикрепленной десны, глубину преддверия полости рта, ширину альвеолярного гребня с учетом слизистой оболочки, цвет мягких тканей.

*Результаты и обсуждение.* На основании гистологического исследования с последующей морфометрией было показано, что количество кровеносных сосудов в аутооттрансплантатах было выше в области твердого неба по сравнению с областью бугра верхней челюсти и составило  $(2,3 \pm 0,6)\%$  против  $(1,2 \pm 0,6)\%$  от общей площади. Также, в большинстве аутооттрансплантатов из области бугра верхней челюсти было больше фибробластов на единицу площади. Жировая ткань встречалась в 10% аутооттрансплантатов из области твердого неба, и там ее относительное количество достигало до 16% от площади всего препарата. Наличие жировой ткани было связано с глубиной забора аутооттрансплантата и с тонким биотипом слизистой оболочки твердого неба. По результатам исследования эстетических показателей было обнаружено, что при использовании аутооттрансплантатов из области твердого неба чаще удавалось устранить

дисколорит и добиться однородного цвета мягких тканей, а использование трансплантатов из области бугра сопровождалось более значимым увеличением объема мягких тканей.

*Заключение.* Регенерация мягких тканей при использовании свободных соединительнотканых ауто трансплантатов из области бугра за счет большей площади кровеносного русла дает более высокий эстетический результат при устранении дисколорита в области дефицита мягких тканей при дентальной имплантации по сравнению с трансплантатами из области твердого неба. Также за счет большего содержания фибробластов в ауто трансплантате из области бугра, удастся лучше восполнить толщину мягких тканей при их дефиците вокруг имплантата.

## **МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНЕВЫХ СФЕРОИДАХ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПРЕДСТАВЛЕНИЯ (FREP)**

**Пахомова Е.А.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Сколковский Институт Науки и Технологий, Москва, Россия*

<sup>2</sup>*НИЯУ МИФИ, Москва, Россия*

*[pakhomovacatherine@gmail.com](mailto:pakhomovacatherine@gmail.com)*

## **MODELING OF BIOLOGICAL PROCESSES IN TISSUE SPHEROIDS USING THE FUNCTION REPRESENTATION (FREP) APPROACH**

**Pakhomova E.A.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia*

<sup>2</sup>*NRNU MEPhI, Moscow, Russia.*

*Введение.* Биопечать является одним из приоритетных научных направлений на данный момент. Многоклеточные сфероидные агрегаты (сфероиды) представляют собой новый строительный материал как для биопечати тканей и органов, так и для разнообразных биологических исследований, например, тестирование новейших фармакологических разработок (Chua S.K. et al., 2015). Сфероиды большего размера представляют наибольший интерес ввиду более качественно протекающих биологических процессов, таких как слияние, лежащее в основе процесса биопечати. Однако с ростом сфероида возрастает вероятность некроза внутренних клеток, что препятствует их использованию. Данная проблема может быть решена с помощью инновационной программы, которая поможет оценить качество сфероидов, решая задачу  $\min \max$  методом неинвазивного контроля клеток и способствует получению сфероидов в требуемом размерном диапазоне.

*Цель исследования* – разработать улучшенную модель важнейших процессов в тканевых сфероидах.

*Материалы и методы.* Валидация первичной модели была предоставлена в 3DBioprintingSolutions на тканевых сфероидах на третий день после посева, в концентрациях 29000 клетка/мл и 16000 клетка/мл. Сравнивая результаты моделирования и эксперимента, стоит отметить, что в обоих случаях наблюдалась тенденция резкого уменьшения концентрации по достижении радиуса в 250 мкм, и по результатам эксперимента первые некротические процессы образовывались по достижении 285 мкм. Следовательно, модель прошла валидацию и может быть усовершенствована для получения более точного результата, который может представлять ценность не только с точки зрения научной новизны, но также и с точки зрения практического применения для повышения эффективности исследований в области биопечати и фармакологии. Как и любая комплексная задача, данный вопрос требует всестороннего подхода к решению. Метод функционального представления (FRep) позволяет не только описать необходимые процессы с помощью математических функций, но и моделировать разнообразные геометрические формы, в первую очередь требующие исследования ввиду наибольшей распространенности в биопечати (Alexander P. et al, 1995; Pakhomova S. et al, 2020).

*Результаты и обсуждение.* Проведено моделирование зависимости наличия некротических процессов в центре от диаметра сфероидов с использованием метода FRep. Проведено геометрическое моделирование наиболее часто используемых на данный момент в биопечати форм, таких как слой гомогенной ткани, сосудистое разветвление. Последнее представляет критическую важность ввиду сложности и многоступенчатости биопечати сосудистой сетки. На данный момент для решения этого вопроса применяется биопечать основного сосудистого разветвления, от которого, после его вживления в ткань, происходит ангиогенез благодаря предварительно вживленным клеткам эндотелия. Однако наличие некротических процессов может нанести фатальный урон не только самой сосудистой структуре, но и прилегающей ткани. Следовательно, данный объект требует пристального изучения.

*Заключение.* Модель слияния тканевых сфероидов была доработана с точки зрения точности процесса. Было проведено геометрическое моделирование наиболее часто используемых в биопечати форм, в данный момент проводится их исследование на диффузию питательных веществ. Далее планируется геометрическое моделирование мышечных волокон и исследование диффузии питательных веществ на данном объекте.

**АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С  
ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКА: ОСОБЕННОСТИ  
МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Пацан О.И.<sup>1</sup>, Михалева Л.М.<sup>2</sup>, Давыдов А.И.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва

[patsap.o@fccps.ru](mailto:patsap.o@fccps.ru)

**ALGORITHM OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT IN PATIENTS WITH  
OVARIAN ENDOMETRIOMAS. MORPHOLOGICAL PARTICULARITY**

**Patsap O.I.<sup>1</sup>, Mikhaleva L.M.<sup>2</sup>, Davydov A.I.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Federal center of brain research and neurotechnologies FMBA of Russia, Moscow

<sup>2</sup>A.P.Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow

<sup>3</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

*Введение.* В структуре гинекологических заболеваний эндометриоз занимает третье место после воспалительных процессов и миомы матки. Злокачественная трансформация эндометриоза яичников – редкое явление, которое происходит примерно в 0.7-2.5% случаев. У женщин с эндометриозом риск возникновения эндометриоидных и светлоклеточных опухолей яичника в 2-3 раза выше.

*Целью* работы было исследовать изменения в морфологии, физиологии клеток эндометриоидного эпителия и стромы эндометриоидных кист яичника при повышенном уровне СА 125 и разработать алгоритм диагностики и лечения в зависимости от полученных результатов.

*Материалы и методы.* Исследование было проведено на операционном материале от 117 пациенток в возрасте от 20 до 83 лет (средний возраст 36,58±0,95 лет) и на цитологическом материале от 11 пациенток в возрасте от 32 до 45 лет (средний возраст 39,27±1,48 лет) в период с 2016 по 2019 гг. в ГБУЗ ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ и ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ. В ходе исследования были сформированы следующие группы: 1. Пациентки группы I с эндометриоидными кистами яичника с уровнями онкомаркера СА 125 в пределах нормы после операции цистэктомии (n=69) составили подгруппу 1-1. Пациентки группы I с эндометриоидными кистами яичника до 3 см в диаметре, с нормальными уровнями СА 125, у которых производилась УЗИ-ассистированная аспирация

содержимого с последующей склеротерапией и цитологическим исследованием полученного аспирата (n=11) - подгруппа 1-2.2. Пациентки с эндометриоидными кистами яичника без изменений в гистологической картине, но с повышением уровня онкомаркера СА 125 (n=35) были разделены на три группы: II группа при уровне СА 125 36-60 МЕ/мл (n=17), III группа при уровне СА 125 61-90 МЕ/мл (n=10), IV группа при уровне СА 125 91-301 МЕ/мл (n=8).3. Пациентки с карциномами яичника представляли группу сравнения (V), включающими эндометриоидные, серозную high-grade (SET-типа) и серозные опухоли low-grade (n=13). Гистологические срезы толщиной 3-4 мкм были изготовлены с использованием ротационных микротомов Sacuga, окрашены гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование с антителами к МСК, СК7, СК20, СК 8/18, Calretinin, ЕМА, Ki67, СЕА, Vimentin, Inhibin, WT1, p53, СА 125, *ARID1A*(BAF250a) проводилось с помощью иммуноштейнеров «Leica Bond-maX» (Germany).

*Результаты.* При сравнении иммунофенотипа эндометриоидных кист и карцином яичника, очаговая серозная дифференцировка эпителия эндометриоидных кист по типу low-grade: WT1+/p53+wt/*ARID1A*(BAF250a)+ с экспрессией серозных маркеров WT1 (20,7%) и p53 (31,7%) и по типу high-grade: WT1+/p53+mt/*ARID1A*(BAF250a)+ с экспрессией серозных маркеров WT1 (77%) и p53 (71,9%) наблюдалась с повышением уровня СА 125 более чем на 60 МЕ/мл. Эти данные свидетельствуют о неопластической трансформации по серозному типу, так как эпителиоциты эндометриоидных кист яичника имеют сходные иммуногистохимические профили с серозными карциномами яичников. При этом не наблюдалось сходства иммунофенотипа с эндометриоидными карциномами, так как в них экспрессия WT1 и p53 была или негативной, или очень слабой и очаговой, а экспрессия *ARID1A*(BAF250a) в эндометриоидных кистах яичника была близка к таковой в серозных карциномах и отличалась от эндометриоидных. По результатам нашего исследования мы предполагаем, что эндометриоидные кисты яичников могут трансформироваться в серозную опухоль яичника и что этот процесс сопровождается повышением уровня сывороточного СА 125. Исходя из обнаруженных морфологических особенностей трансформации эндометриоидных кистозных образований, мы рекомендуем выполнение иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии p53 и WT1 и *ARID1A*(BAF250a). Данная панель антител достоверно выявляет нормальный эпителий, серозную дифференцировку эпителия по типу low-grade, а в случае экспрессии p53 по мутантному типу – возможность трансформации по типу high-grade. Кроме того, в случае если в эпителии произойдут изменения по типу потери экспрессии *ARID1A*(BAF250a), то можно сделать теоретический вывод о возможности трансформации по типу атипичного

эндометриоза с профилем WT1-/p53+wt/ARID1A(BAF250a)–, с последующим возможным развитием эндометриоидной или светлоклеточной карциномы, что требует дальнейших исследований в этом направлении. Эндометриоз, безусловно, не всегда является облигатным предраковым процессом для гетерогенной группы злокачественных опухолей яичника и частота малигнизации эндометриоидных поражений невысока. Тем не менее, учитывая высокую распространенность наружного генитального эндометриоза, необходимо проведение патогенетического лечения эндометриоза и долгосрочное наблюдение за данными пациентками. Для решения этой проблемы мы разработали алгоритм диагностики и принципов лечения пациенток с эндометриоидными кистозными образованиями яичника в зависимости от уровня сывороточного онкомаркера СА 125 и иммуногистохимического и молекулярно-генетического профиля.

*Заключение.* Операционный материал удаленных эндометриоидных кист яичника должен быть в обязательном порядке отправлен на патоморфологическое исследование в сочетании с иммуногистохимическим маркированием с использованием предложенной панели антител: WT1, p53, ARID1A(BAF250a) и молекулярно-генетическим исследованием мутации гена *KRAS* в случае, если уровень сывороточного СА 125 неизвестен, либо его уровень выше 60 МЕ/мл. В случае выявления серозной дифференцировки эпителия по типу low-grade/high-grade необходимо установить наблюдение за такими пациентками с периодическим контролем уровня сывороточного СА 125 и использованием визуализирующих методов, так как существует вероятность неопластической трансформации в опухоль серозного типа.

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ  
НОВОРОЖДЕННЫХ**

*Перепелица С.А.<sup>1,2</sup>, Голубев А.М.<sup>2,3</sup>, Смердова Е.Ф.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»,  
Калининград

<sup>2</sup>ФГБНУ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и  
реабилитологии, НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

<sup>4</sup>ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области», Калининград,  
[smerdovae@inbox.ru](mailto:smerdovae@inbox.ru)

**MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM  
INJURIES IN PREMATURE NEWBORNS**

*S. Perepelitsa<sup>1,2</sup>, A. Golubev<sup>2,3</sup>, E. Smerdova<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>*Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad*

<sup>2</sup>*V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and  
Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow*

<sup>3</sup>*People's friendship university (RUDN), Moscow*

<sup>4</sup>*Children's regional Hospital of the Kaliningrad region, Kaliningrad, Russia*

*Введение.* Перинатальные повреждения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных являются одной из причин смертности детей в различные периоды жизни. Наибольшее внимание уделяется глубоко недоношенным новорожденным, родившимся на сроке гестации 22-30 недель, т.к. они входят в группу высокого риска повреждений структур головного мозга, приводящих к развитию необратимых изменений или наступлению летального исхода.

*Цель исследования* – изучить морфологические изменения нейронов коры головного мозга и подкорковых структур недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела.

*Материалы и методы.* Проведен анализ протоколов патологоанатомического исследования 14 недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении. Средний гестационный возраст новорожденных составлял 24,6±2 нед., масса тела при рождении — 652±204,3 г, рост — 30,6±4,6 см. Во всех случаях имело место

неблагоприятное течение неонатального периода, наступление летального исхода. Медиана продолжительности жизни составляла 30 [15;100] часов. Изучались участки коры, подкоркового вещества теменной области, гиппокампа, стриатума, мозжечка, участков кровоизлияний.

*Результаты и обсуждение.* В результате исследования установлено, что патологоанатомические изменения в структурах центральной нервной системы имеют полиморфный характер: парез и полнокровие сосудов, перичеллюлярный, периваскулярный отек головного мозга, односторонние или двусторонние субэпендимальные кровоизлияния с разрушением выстилки эпендимы, внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени, вплоть гемотампонады и прорыва крови в мозжечково-луковичную цистерну, церебральная лейкомаляция. Сроки возникновения и степень выраженности зависят от длительности антенатальной гипоксии, нарушений кислотно-основного состояния, возможности их нормализации в ближайшем послеродовом периоде, развития респираторного дистресс-синдрома новорожденного, возникновения пневмоторакса, продолжительности жизни.

При гистологическом исследовании установлено, что во всех слоях коры головного мозга нейроны незрелые и представлены округлыми, небольшими клетками с гиперхромными ядрами, узким ободком цитоплазмы. Наиболее гиперхромные ядра локализуются преимущественно во втором слое нейронов коры головного мозга. В подкорковой зоне визуализируются дифференцированные нейроны, однако, наряду с более крупными нейронами, встречаются группы нейронов округлой формы небольших размеров с гиперхромными ядрами. Ядрышки ядер выявляются в части нейронов. В некоторых ядрах по периферии цитоплазмы хроматин располагается в виде небольших гранул. Отмечается децентрализация расположения ядер и ядрышек: ядра смещаются и находятся вблизи наружной мембраны нейронов, а ядрышки утрачивают центральное расположение в ядре и локализуются вблизи ядерной мембраны. В части нейронов ядра не окрашены, т.е. имеются признаки кариолизиса. Обнаруживаются группы так называемых «темных» нейронов, многие из которых деформированы и имеют неровные контуры. Кроме этого, регистрируется сателлитоз и нейронофагия. Изменения нейронов регистрируются как в коре головного мозга, так и подкорковых структурах.

*Заключение.* Для недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела характерны полиморфные изменения в различных структурах головного мозга. Выявляемые признаки морфологической незрелости являются отражением гестационного возраста и соответствуют пренатальному морфогенезу. Основной неблагоприятный фактор, вызывающий необратимые нейрональные изменения - перинатальная гипоксия

тяжелой степени. Выраженность этих изменений определяется во всех структурах компонентов клетки (цитоплазмы, ядра и ядрышка). Возникающие нейрональные изменения находятся в коре и в подкорковых структурах головного мозга.

**РАЗВИТИЕ НЕЙРАЛЬНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И МСК  
КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В ПОВРЕЖДЕННЫЙ  
ПЕРИФЕРЧЕСКИЙ НЕРВ**

*Петрова Е.С., Колос Е.А., Исаева Е.Н.*

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург,*

*[iempes@yandex.ru](mailto:iempes@yandex.ru)*

**DEVELOPMENT OF RAT NEURAL PRECURSORs AND MSCs AFTER  
TRANSPLANTATION INTO A DAMAGED PERIPHERAL NERVE**

*Petrova E.S., Kolos E.A., Isaeva E.N.*

*Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg*

*Введение.* Поиск новых способов стимуляции регенерации периферических нервных проводников после травмы связан с разработкой клеточных и генных технологий (Щаницын и др., 2017; Карагяур и др., 2017; Masgutov et al., 2019). Применение в качестве клеточной терапии нейральных стволовых/прогениторных клеток (НСПК) и мезенхимных стволовых клеток (МСК), полученных из разных источников (костного мозга, жировой клетчатки и других тканей), может благоприятно воздействовать на восстановление нерва. Недостаточно изученными являются механизмы влияния пересаженных клеток на репаративные процессы в нерве реципиента.

*Целью настоящей работы* явилось изучение выживания и дифференцировки нейральных стволовых/прогениторных клеток эмбрионов крыс E14-15 и МСК костного мозга крыс после их пересадки в нерв взрослого животного.

*Материалы и методы.* Эксперименты проводили на крысах Вистар и Вистар-Киото. После наложения лигатуры (40 с) осуществляли трансплантацию диссоциированных клеток эмбрионального спинного мозга крыс (I серия экспериментов) или МСК костного мозга крыс (II серия экспериментов). МСК костного мозга крыс Вистар-Киото были получены в ООО «Транстехнологии» (ген. директор Д.Г. Полынцев). Используемые для трансплантации клетки перед операцией метили бромдезоксипуридином (BrdU). Анализ

трансплантатов и клеток реципиента проводили с применением антител к GFAP, NeuN, клаудину 1, периферину, vWF.

*Результаты.* Сравнительное исследование показало, что сроки выживания и особенности дифференцировки пересаженных клеток различаются: часть НСПК дифференцируется в глиальном и нейрональном направлении, часть МСК – в адипоциты и клетки периневрия. Установлено, что влияние трансплантатов на процесс васкуляризации поврежденного нерва реципиента, регенерацию его аксонов и разрастание оболочек различно.

*Заключение.* Все это свидетельствует о том, что молекулярные механизмы воздействия нейральных клеток-предшественников и МСК на ткани реципиента и регенерацию нерва различны.

## **БЕЛОК S100 В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ У ЧЕЛОВЕКА**

*Пигаревский П.В., Мальцева С.В.*

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург,*

*[pigarevsky@mail.ru](mailto:pigarevsky@mail.ru)*

## **PROTEIN S100 IN ATHEROSCLEROTIC LESIONS IN HUMANS**

*P. V. Pigarevsky, S. V. Maltseva*

*Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg*

*Введение.* Согласно современным исследованиям, в патогенезе атеросклероза важную роль может играть изменение содержания различных представителей семейства белков S100 в сосудистой стенке при формировании атеросклеротического поражения. Белки S100 с помощью своих рецепторов, таких, как усовершенствованные конечные продукты гликации (RAGE), рецепторы-поглотители (CD36) и toll-подобные рецепторы 4 (TLR-4), участвуют в клеточном ответе при воспалении в процессе прогрессирования атеросклероза (Xiao X. et al., 2020). Показано, в частности, что внутриклеточная продукция S100A8/A9 вызывает миграцию фагоцитов в зону формирования атеросклеротической бляшки (Schioru A. et al., 2013). В настоящее время отсутствуют работы, посвященные изучению роли этого белка при формировании прогрессирующих, нестабильных атеросклеротических поражений.

*Цель* - изучить содержание белка S100 в разных типах атеросклеротических поражений на фоне развития воспалительного процесса в сосудистой стенке при атерогенезе у человека.

*Материалы и методы.* Иммуногистохимическое и морфометрическое исследование проведено на аутопсийном материале (18 случаев), полученном от лиц, умерших от острой сердечно-сосудистой недостаточности атеросклеротической этиологии. Экспрессия белка S100 в сегментах аорты (из района дуги, грудного и брюшного отделов), коронарных артериях и артериях основания мозга – всего 40 образцов ткани - выявлена с использованием высокочувствительного двухступенчатого стрептавидин-биотинового метода. Сравнительному анализу были подвергнуты нормальные участки артерий, липидные пятна, нестабильные и стабильные атеросклеротические бляшки. Статистический анализ проводился с использованием компьютерной программы Statistica Version 10. Значимость различий между изучаемыми выборками определяли с помощью Т-критерия Стьюдента.

*Результаты.* В интима нестабильных атеросклеротических поражений обнаружена внутриклеточная локализация белка S100. Его экспрессия сосредотачивается преимущественно в цитоплазме макрофагов. В нормальных участках интимы аорты, коронарных артерий, а. basilaris, и в покрышке стабильных атеросклеротических бляшек внутриклеточная продукция S100 минимальна, либо отсутствует совсем. В участках сосудистой стенки с экспрессией S-100 выявляются многочисленные воспалительные мононуклеарно-клеточные инфильтраты. По данным морфометрии их содержание в интима нестабильных бляшек достоверно превышает аналогичный показатель в интима нормальных участков артерий и стабильных поражений.

*Заключение.* Выдвигается гипотеза, что белок S100 может способствовать активации иммуновоспалительных реакций в сосудистой стенке, которые лежат в основе формирования нестабильных прогрессирующих атеросклеротических поражений, приводящих к развитию острого коронарного синдрома. Дальнейшие исследования могут предоставить больше доказательств, подтверждающих, что S100 белки являются перспективной лекарственной мишенью в профилактике и терапии атеросклероза.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК СПЕРМАТОГЕННОГО ЭПИТЕЛИЯ

Пономаренко Е.А., Диатроптова М.А., Степанов А.А., Артемьева К.А.,  
Шелков А.Ю.

ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П.Авцына», Москва,  
[ponomarenkoea75@mail.ru](mailto:ponomarenkoea75@mail.ru)

## COMPARATIVE EVALUATION OF SPERMATOGENIC CELLS ISOLATION TECHNIQUES

Ponomarenko E.A., Diatroptova M.A., Stepanov A.A., Artemieva K.A., Shelkov A.Yu.

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* Клетки сперматогенного эпителия дифференцируются в составе клонов, где они тесно связаны между собой и с клетками Сертоли с помощью цитоплазматических мостиков. Для решения ряда процессов по изучению сперматогенеза в некоторых случаях необходимо выделение клеток на разных стадиях дифференцировки. При получении суспензии клеток нарушаются межклеточные соединения, и происходит повреждение клеток со снижением их жизнеспособности. В работе проведен сравнительный анализ механического и ферментативных методов выделения клеток сперматогенного эпителия у мышей C57Bl/6.

*Цель работы* – провести сравнительную оценку методов выделения клеток сперматогенного эпителия и установить оптимальный.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на самцах мышей линии C57Bl/6 массой тела 24-28 г (питомник «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). Для получения суспензии клеток сперматогенеза использован метод механического разделения клеток по D.Lam(1970): семенные каналцы рассекали на мелкие фрагменты и пропускали через клеточное сито 100 и 70 мкм. Методы ферментативной обработки включали двухэтапный протокол: на первом этапе использовали фермент коллагеназу 0,16 мг/мл, с помощью которого разобцали семенные каналцы и удаляли интерстициальные клетки, на втором - использовали ферменты для разрушения непосредственно семенных каналцев и получения суспензии клеток. Так на втором этапе ферментативного выделения использовали трипсин, ДНКазу по M.L. Meistrich (1972) и Н.Н. Мушкамбарову (1982), гиалуронидазу по Y.Wang (2012), проназу E по T.G.Pretlow (1974). Сравнительную оценку методов выделения клеток осуществляли в соответствии с рекомендациями

Н.Н. Мушкамбарова и M.L. Meistrich по количеству клеток, полученных из 1 мг ткани семенника мыши, жизнеспособности клеток и выраженности реагрегации.

*Результаты и обсуждение.* Сравнение методов выделения позволило установить, что при механическом методе выявляется максимальное количество клеток на 1 мг семенника мыши -  $4,3 (3,6; 4,5) \times 10^5$ . Однако отмечается низкая жизнеспособность клеток - 57% (50; 64) и их прогрессирующая гибель в течение суток. Ферментативные методы показали сопоставимое число клеток ( $p=0,3$ ), так же как и ферментативные методы по M.L. Meistrich и по T.G. Pretlow ( $p=0,5$ ). Метод Y. Wang позволяет получить большее число клеток по сравнению с методами M.L. Meistrich ( $p=0,0003$ ) и T.G. Pretlow ( $p=0,0003$ ). Высокую жизнеспособность клеток сперматогенного эпителия после выделения и через сутки хранения суспензии клеток в культуральной среде отмечали при использовании ферментов, включая проназу E. При выделении клеток ферментативными методами по M.L. Meistrich, по Н.Н. Мушкамбарову и по T.G. Pretlow показатели содержания жизнеспособных клеток в сравниваемых группах статистически значимо не различались. Наименьший процент жизнеспособных клеток получен при механическом выделении клеток по сравнению с ферментативным методом. Таким образом, несмотря на высокий выход клеток при механическом способе выделения, их жизнеспособность была ниже, чем при всех использованных ферментативных методах, кроме метода с применением гиалуронидазы. Важным показателем качества выделенных из семенника клеток является их устойчивость к образованию реагрегатов – симпластов. Наименьшее количество симпластов через сутки наблюдали при использовании фермента проназы E.

*Заключение.* По результатам сравнительного анализа оптимальным методом выделения клеток сперматогенного эпителия является метод с проназой E (по T.G. Pretlow), который позволяет получить высокое количество жизнеспособных клеток.

**КОЛЛЕКЦИЯ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ЛАБОРАТОРИИ  
РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ФГБНУ НИИ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА**

***Прощина А.Е., Кривова Ю.С., Харламова А.С., Отлыга Д.А., Гулимова В.И.,  
Савельева Е.С., Юнеман О.А., Цветкова Е.Г., Сонин Г.А., Савельев С.В.***

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,*

*[proshchina@yandex.ru](mailto:proshchina@yandex.ru)*

**MICROSCOPIC COLLECTION AT THE LABORATORY OF THE NERVOUS  
SYSTEM DEVELOPMENT, THE RESEARCH INSTITUTE OF HUMAN  
MORPHOLOGY**

***Proshchina A.E., Krivova Y.S., Kharlamova A.S., Otylga D.A., Gulimova V.I.,  
Savelieva E.S., Junemann O.A., Tsvetkova E.G., Sonin G.A., Saveliev S.V.***

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

Согласно Приказу Министра здравоохранения СССР от 28 ноября 1960 г. о создании института Морфологии человека одной из его основных задач должна была стать "организация центрального музея морфологии человека с микроскопической коллекцией всех заболеваний человека". Спустя 60 лет можно только удивляться масштабности этой задачи: тем не менее, многие из лабораторий нашего института обладают обширными коллекциями микроскопических препаратов. Например, в нашей лаборатории развития нервной системы собрана коллекция аутопсийного материала, которая включает уникальный материал по пре- и постнатальному развитию человека, а также материал по космическим исследованиям позвоночных. Коллекция пренатального развития человека насчитывает более 150 эмбрионов и плодов, и охватывает период со 2-й недели внутриутробного развития до рождения. Эта коллекция была основана более 40 лет назад и постоянно пополняется новыми материалами. В нашем распоряжении находятся материалы, как по нормальному, так и по патологическому развитию.

В ходе морфологического и иммуногистохимического исследования аутопсийного материала генерируется множество изображений. Однако массив этих изображений конденсируется в небольшие статичные цифры для публикаций. В тоже время в этих изображениях содержатся существенные данные, которые не могут быть включены в формат публикаций, и поэтому никогда не становятся широко доступными для научного сообщества.

Уже два года в нашей лаборатории ведутся работы по оцифровке коллекции. Мы создали сайт <https://brainmicroscopy.com/> , на котором выкладываем результаты этой

работы. В разделе "Коллекция" представлены микрофотографии гистологических и иммуногистохимических препаратов по строению и развитию нервной системы у позвоночных животных и человека. В 2021 году раздел сайта по развитию мозга человека поддержан грантом FENS History of Neuroscience. Специально под этот грант мы сделали англоязычную версию сайта, что позволит познакомиться с нашей коллекцией зарубежных коллег.

В наших планах постепенное расширение онлайн-контента, за счет новых образцов, создания статей, подробных схем и диаграмм, дополняющих эти изображения. В этом, юбилейном для нашего института году мы запустили в рамках сайта еще один проект, который будет полностью посвящен оцифровке нашей обширной коллекции по развитию поджелудочной железы человека. Однако мы не собираемся останавливаться на этом и приглашаем всех поучаствовать в создании архива препаратов нашего института. Такой архив может быть применен, с одной стороны, в образовательных целях, а с другой - при проведении фундаментальных исследований по морфологии различных систем и органов в норме и при патологиях, а также в качестве референсной базы для специалистов из разных областей.

## **ВЛИЯНИЕ СТАРЕНИЯ НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗЫ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ВИСТАР**

**Разенкова В.А.**

*ФГБНУ «Институт Экспериментальной Медицины», Санкт-Петербург,*

*valeriya.raz@yandex.ru*

## **THE EFFECTS OF AGING ON THE DISTRIBUTION OF TYROSINE HYDROXYLASE WITHIN WISTAR RAT'S FOREBRAIN STRUCTURES**

**Razenkova V.A.**

*Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg*

*Введение.* Старение – это естественный процесс, оказывающий всестороннее влияние на организм и нарушающий его нормальное функционирование. В ходе исследований было доказано, что прогрессирующие поражения ЦНС при старении напрямую связаны с нейродегенеративными расстройствами, развитие которых обусловлено изменением активности катехоламинергической системы головного мозга.

Вследствие этого, целью настоящей работы было исследовать изменения, происходящие в катехоламинергической системе конечного мозга крыс в ходе нормального старения с использованием иммуногистохимических методов.

*Материалы и методы.* Исследование выполнено на половозрелых (5-6 мес.) и старых (23 мес.) самцах крыс породы Вистар (n=6). Для выявления катехоламинергических структур головного мозга использовали поликлональные кроличьи антитела к ферменту синтеза дофамина и норадреналина – тирозингидроксилазе (ТГ, Abcam, Великобритания). Продукт реакции выявляли с помощью 3,3'-диаминобензидина (ThermoScientific, США). Полученные препараты исследовали на микроскопе Leica DM 750 (Leica, Германия). Анализ полученных изображений проводили с помощью программы ImageJ (WayneRasband (НИН), США). Статистическую обработку проводили в программе GraphPadPrism 8 (GraphPadSoftware, США).

*Результаты и обсуждение.* Для половозрелых животных характерно интенсивное окрашивание большого числа ТГ-положительных волокон в подкорковых структурах, в особенности в области стриатума и обонятельного бугорка. В коре наблюдаются тонкие волокна с четкообразными утолщениями. Наиболее плотное распределение ТГ-положительных волокон наблюдается в цингулярной, инсулярной и пириформной областях коры – ключевых элементах лимбической системы мозга. Что касается послойного распределения, наиболее плотно отростки катехоламинергических нейронов распределены в VI слое всех областей неокортекса, что отражает функциональную роль катехоламинергической иннервации слоев коры. В ходе исследования препаратов коры старых животных было отмечено визуальное увеличение количества ТГ-положительных волокон в коре при снижении общей интенсивности окрашивания. С помощью морфометрического анализа было показано, что площадь, занимаемая отростками дофаминергических нейронов, увеличивается в височной коре (двухфакторный ANOVA, поправка Данна-Шидака,  $p < 0,05$ ), но не в цингулярной, инсулярной и пириформной областях коры (Двухфакторный ANOVA, поправка Данна-Шидака,  $p > 0,05$ ). Подобные морфологические изменения клеток могут быть компенсаторными и связанными с уменьшением общего числа дофаминергических нейронов в ходе старения. В подкорковых структурах занимаемая отростками площадь увеличивается в caudate-putamen, но уменьшается в globus pallidus (двухфакторный ANOVA, поправка Данна-Шидака,  $p < 0,05$ ). Как и в коре, это может быть обусловлено компенсаторными механизмами в caudate-putamen вследствие гибели дофаминергических нейронов при усилении окислительного стресса, что также приводит к усилению тормозной модуляции globus pallidus.

*Заключение.* Результаты настоящего исследования характеризуют влияние старения на структуры конечного мозга. Наличие паттернов иннервации коры как у половозрелых, так и у стареющих животных, подразумевают функциональную специализацию катехоламинергических кортикальных связей, что может дать представление об их роли в нормальном функционировании мозга, а также некоторых патологических состояний. Происходящие морфологические изменения отражают изменения уровня фермента синтеза дофамина и норадреналина в головном мозге и могут быть связаны с поведенческими изменениями, наблюдаемыми в процессе старения.

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОГО ДЕНТИННОГО МАТРИКСА  
УДАЛЕННОГО ЗУБА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В  
ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

***Редько Н.А., Дробышев А.Ю., Деев Р.В., Бозо И.Я., Свиридов Е.Г.***

*ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова, [Dr.redko@mail.ru](mailto:Dr.redko@mail.ru)*

**EXPERIENCE OF USING AUTOLOGOUS DENTIN MATRIX OF THE  
EXTRACTED TOOTH FOR BONE REGENERATION INPREIMPLANTATION  
PERIOD**

***Redko N.A., Drobyshev A.Y., Deev R.V., Bozo I.Y., Sviridov E.G.***

*Moscow State University of Medicine and Dentistry*

*Введение.* По оценкам ВОЗ (2020) и Global Burden Disease (Lancet, 2018) не менее 3,58 миллиардов людей в мире страдают от заболеваний полости рта. В настоящее время использование остеоинтегрированных дентальных имплантатов стало ключевым компонентом полноценной реабилитации пациентов с полной и частичной адентией. Процессы резорбции и деформации альвеолярного отростка челюсти после удаления зуба требуют на подготовительном этапе выполнения реконструкции опорной кости, а затем уже имплантации. Существует широкий спектр материалов, применяемых для презервации лунки альвеолярного отростка. Это, прежде всего, аутологичные, ксеногенные, искусственные ген-активированные костные графты, которые отличаются по происхождению, свойствам, а также форме выпуска. «Золотым стандартом» материала, который применяется при замещении дефектов кости, является аутокостная ткань. В

качестве аутологичного материала в последнее время ряд исследователей предлагают варианты использования аутозубной ткани.

*Целью* работы остается сравнительный анализ результатов применения АДМ и различных костно-пластических материалов для аугментации лунки.

*Материалы и методы.* На кафедре челюстно-лицевой и пластической хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова предложен способ применения аутологичного дентинного матрикса (АДМ) удаленного зуба в качестве материала для аугментации лунки. Суть способа заключается в удалении зуба, обработке поверхности, измельчении зуба и проведении обработки полученных частиц антисептическим раствором. После проведения данного цикла полученный материал вносился в лунку удаленного зуба. Для оценки уровня регенерации проводился сравнительный анализ данных компьютерной томографии, морфометрии костной ткани, стабильности дентальных имплантатов, а также анализ трепан-биоптатов новообразованной кости в зоне имплантации.

*Результаты.* На первом этапе проведено бактериологическое исследование АДМ, которое показало, что использование мелкозернистых гранул (300-1000 мкм) по сравнению с крупнозернистыми и их обработка едким натром и 30% спиртовым раствором обеспечивает достоверное снижение микробной обсемененности для внесения в лунку удаленного зуба.

Проведенное исследование показало полную интеграцию АДМ в зоне аугментации. По данным КТ уровень резорбции костной ткани в зоне имлантации не превышал 5% в вертикальном и горизонтальном направлении по сравнению с данными до удаления зуба. При анализе морфологической картины костного регенерата установлено, что при применении АДМ образованная костная ткань по своей структуре через 4 месяца после презервации была близка к нативной. Необходимо отметить, что вокруг гранул АДМ визуализировался большой объем грубоволокнистой костной ткани, что следует рассматривать как благоприятное условие для дальнейшей остеогенной дифференцировки. Оценка динамики стабильности дентальных имплантатов от момента установки до протезирования показала статистически значимое увеличение значений при применении АДМ до уровня в 25%. Данный факт свидетельствует об успешной остеоинтеграции дентального имплантата и является благоприятным прогностическим критерием дальнейшего функционирования ортопедической конструкции при комплексной реабилитации пациента.

*Заключение.* Полученные результаты свидетельствуют, что проведение презервационных мероприятий является важнейшим элементом предимплантационной подготовки, позволяющим избежать дополнительных хирургических вмешательств по

устранению резорбции костной ткани. Разработанный способ с применением АДМ показал свою эффективность, и может быть рекомендован для широкого клинического применения. При презервации лунки обосновано применение АДМ.

В дальнейшем планируется импортозамещение основных составляющих данной методики, в виде зубной мельницы отечественного производства, что приведет к дополнительному снижению стоимости проведения костно-пластических операций одновременно с удалением зуба или зубов, совершенствование показаний для применения аутологичного дентинного матрикса, в частности использование при синус-лифтинге.

## **ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА ПРИ ЯТРОГЕННОМ ЛИМФОСТАЗЕ**

**Синельников М.Е.**

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына, Москва,  
[mikhail.y.sinelnikov@gmail.com](mailto:mikhail.y.sinelnikov@gmail.com)*

## **CHANGES IN LYMPHATIC TISSUES IN CASES OF IATROGENIC LYMPHOSTASIS**

**Sinelnikov M.Y.**

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* На сегодняшний день не существует специфических мишеней для таргетной молекулярно-генетической терапии лимфедемы. Более того, молекулярно-генетические маркеры ассоциированные с прогрессирующими изменениями в структуре лимфатической ткани при лимфедеме на сегодняшний день не изучены в рамках степени экспрессии при различных стадиях заболевания. Между тем, по данным ВОЗ от 2019 года, лимфатический отек различной этиологии наблюдается у 10% населения земного шара, причем более 25 млн. человек страдают от ятрогенного лимфатического отека.

*Целью исследования* стала разработка персонализированного и высокотехнологического подхода к лечению лимфедематозной патологии, путем систематизации клинических, молекулярно-генетических и морфологических аспектов влияющих на прогрессирование лимфедемы и поддержание специфических патологических изменений в пораженных тканях.

*Материалы и методы.* Для подтверждения или опровержения нулевой гипотезы предположен ряд теоретических и диагностических задач, требующих решения.

Разработка метода диагностики молекулярно-генетических изменений при лимфедеме с клинической корреляцией проводится путем оценки иммунного компонента, клеточного состава и молекулярно-генетической экспрессии при различных стадиях лимфедемы, профиля экспрессии лимфатических эндотелиоцитов со стадией клинического прогрессирования лимфостаза. В рамках данной работы выполнена разработка метода оценки степени лимфатического стаза путем применения индационина зеленого и высокоточного ультразвукового сканирования. Для первичного выявления зоны патологического лимфатического тока применен метод ультразвуковой диагностики высокого разрешения (GEVOLUSONE8, датчик линейный 12-14 МГц). Исполнитель данного проекта, доктор медицинских наук Фисенко Е.П. обладает уникальным опытом выполнения высокоточного УЗИ лимфатических сосудов. Параллельно выполнен поиск оптимального спектра молекулярных и генетических профилей экспрессии для определения таргетной оценки стадийности и степени прогрессии лимфедемы. Последний этап в стадии работы и подразумевает применение искусственного интеллекта для поиска данных закономерностей.

*Результаты и обсуждение.* В результате первого этапа данного проекта разработан алгоритм выполнения поиска лимфатических сосудов для проведения биопсии путем высокоточного УЗИ и индоцианин зеленого. Чрескожную биопсию оптимально проводить с помощью прибора Magnum. Забор должен включать два 6-миллиметровых столбца биоптата из участка с лимфатическим сосудом, определенным по УЗИ с предварительным картированием индоцианин зеленым. Образцы биопсии далее помещаются в раствор формалина и отдельно в раствор тризола (Invitrogen). Одинарный шов на место забора биоптата и профилактическая антибиотикотерапия должны выполняться всем пациентам при отсутствии противопоказаний. В ходе первичного этапа, оптимальным методом для выполнения компьютерного алгоритма определен ДНК-микрочип анализ. Алгоритм выполнения включает подготовку меченных флуоресцентными красителями Cy3 и Cy5, амплифицированные мишени кРНК с использованием набора для маркировки AgilentQuickAmp с применением базы AgilentWholeHumanGenome 4×44 K, содержащий 44000 зондов, включая 19596 РНК гена Entrez. Далее кРНК, меченную Cy3 и Cy5, смешивается с буфером для фрагментации и буфером для гибридизации. Затем проводится гибридизация на микроматрице генома Agilent 4×44k в термостате при 65 °С в течение 16-20 часов согласно инструкции. Затем слайд с матрицами подлежит сканированию на сканере ДНК-микрочипов Agilent. Компьютерная обработка проводится с помощью AgilentFeatureExtractionSoftware и аналогов. Затем проводится анализ полученных данных с выявление ключевых маркеров. В качестве потенциальных

молекулярно-генетических маркеров для дальнейшего изучения определены 18S (референсный) Prox-1, Flt-4, Podoplanin, Actin, VEGF-D, VEGFR-3, lyve-1, HAS-1, HAS-2, HAS-3, ER-alpha, FOXC-2 и других (CD56, Anti-Vimentin, CDX2, Neuron-SpecificEnolase, Melan-A, SmoothMuscleActin, Melanosome, MesothelialCell, CD3, CD138, PlacentalAlkalinePhosphatase, CD246 ALKProtein, Ki-67 Antigen, BCL2 Oncoprotein, CD20cy, Anti-HumanCD1a, Desmin, E-cadherin, Anti-ThyroidTranscriptionFactor (TTF-1)). Однако, необходима комплексная оценка данных параметров путем машинного обучения и автоматического определения важных таргетов.

*Заключение.* Таким образом, промежуточный этап исследования по определению высоко-специфических изменений в лимфатическом русле является завершенным. В рамках данного этапа определен алгоритм определения оптимальной зоны изъятия лимфатического биоптата с применением высокоточного УЗИ и индоцианина зеленого. Результаты данного этапа исследования позволят приступить к определению молекулярно-генетических профилей экспрессии в лимфатических сосудах при ятрогенном лимфостазе.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ЭМАЛЬМАТРИЧНЫХ ПРОТЕИНОВ ПРИ ПЕРФОРАЦИИ МЕМБРАНЫ ШНАЙДЕРА ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОТКРЫТОГО СИНУС-ЛИФТИНГА**

***Скакунев Я.И., Дробышев А.Ю., Редько Н.А.***

*ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова Минздрава России, [dr.skakunov@mail.ru](mailto:dr.skakunov@mail.ru)*

## **APPLICATION OF ENAMATRIC PROTEINS FOR PERFORATION OF SCHNEIDER'S MEMBRANE DURING OPEN SINUS LIFTING**

***Skakunov Y.I., Drobyshev A. Yu., Redko N.A.***

*A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of  
Healthcare of the Russian Federation*

*Введение.* Совершенствование методик дентальной имплантации невозможно без улучшения результатов восстановления объема альвеолярной кости. Золотым стандартом увеличения объема костной ткани по высоте в дистальном отделе верхней челюсти является открытый синус-лифтинг. При выполнении данной операции часто

сталкиваются с перфорацией слизистой оболочки дна верхнечелюстной пазухи (мембраны Шнайдера).

*Целью* работы было проанализировать возможность использования эмальматричных протеинов для закрытия перфорации мембраны Шнайдера.

*Материалы и методы.* В исследовании использованы результаты лучевых методов исследования (КЛКТ), интраоральные фотографии, а также пациентов, имеющих показания для проведения открытого синус-лифтинга перед дентальной имплантацией. Лечение проводилось на кафедре челюстно-лицевой и пластической хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова с использованием эмальматричных протеинов.

*Результаты.* На базе клиники КЦ ЧЛПХиС МГМСУ им. А.И. Евдокимова было проанализировано 206 КЛКТ исследований пациентов, которым было рекомендовано установить дентальные имплантаты на верхней челюсти. Перфорация мембраны Шнайдера встречается у каждого 4-ого пациента (25%) при проведении открытого синус-лифтинга. На базе клиники КЦ ЧЛПХиС МГМСУ им. А.И. Евдокимова было проведено клиническое исследование, в рамках которого были прооперированы 95 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет (51 женщины и 44 мужчин), без сопутствующих заболеваний. У всех пациентов наблюдалась атрофия альвеолярного отростка верхней челюсти справа и слева. Всем пациентам составили план лечения совместно с врачом-ортопедом. Для правильного позиционирования дентальных имплантатов пациентам проводилось увеличение объема костной ткани в дистальных отделах верхней челюсти справа и слева посредством открытого синус-лифтинга в предимплантационном периоде. Пациентам проводился двухсторонний синус-лифтинг с использованием различных костнопластических материалов. В левую пазуху вносили тромбоцитарный концентрат PRGF (Endoret, Испания) и костнопластический материал из натуральной бычьей кости Cerabone (Botiss, Германия), а в правую пазуху смесь эмаль матричных протеинов животного происхождения биопрепарат Emdogain (Straumann, Швейцария) и костнопластического материала из натуральной бычьей кости Cerabone (Botiss, Германия). В клиническом исследовании 95 пациентов, у которых анализировали 95 левых пазух и 95 правых пазух, интраоперационно было отмечено 24 осложнения (перфорация Шнайдеровской мембраны размером 12 мм на 19 мм). Для закрытия большой перфорации мембраны Шнайдера использовали “конвертную” методику, разработанную на кафедре КЦ ЧЛПХиС им. А. И. Евдокимова. Через 9 месяцев при установке дентальных имплантатов нами был произведен забор 24-ех биоптатов (12 из левой пазухи, где была проведена конвертная методика, и 12 из правой), все имплантаты были установлены с удовлетворительной первичной стабильностью больше 45 Нсм. В дальнейшем

планируется увеличение количества пациентов для получения статистической информации. Оценка качества костной ткани проводилась с оценкой рентгенологической плотности, приближенной к шкале Хаунсфилда (единицы плотности костной ткани по шкале Хаунсфилда — HU), а также регистрации значений оттенков серого цвета. Плотность костной ткани, где применяли конвертную методику, составила 1100 HU, а в группе с PRGF + Cerabone — 600 HU. Уровень резорбции костной ткани через 6, 9, 12 месяцев не определяется. Объем костнопластического графта остался неизменным. Стабильность дентальных имплантатов справа, где использовали эмальматричные протеины и ксеноматериал Cerabone составил 45 H\см и 68 ISQ, а слева, где использовали тромбоцитарный фактор роста PRGF и ксеноматериал Cerabone составил 35 H\см и 60 ISQ. В группе, где была перфорация Шнайдеровской мембраны и была применена конвертная методика стабильность дентальных имплантатов составила 30 H\см и 58 ISQ.

*Заключение.* Исходя из полученных данных, определяется положительный эффект закрытия больших перфораций мембраны Шнайдера при открытом синус-лифтинге при помощи конвертной методики, что является благоприятным условием при планировании ортопедического лечения с опорой на дентальные имплантаты, однако требуется более длительный период ожидания проведения дистальной имплантации до 9 месяцев после открытого синус-лифтинга. Плотность костной ткани по шкале Хаунсфилда составила 1100 HU, что является благоприятным для установки дентальных имплантатов.

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ И  
МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 В РАЗЛИЧНЫХ  
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ У ЧЕЛОВЕКА**

*Снегова В.А., Пигаревский П.В.*

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург,*

*[biolaber@inbox.ru](mailto:biolaber@inbox.ru)*

**COMPARATIVE IMMUNOHISTOCHEMICAL AND MORPHOMETRIC  
RESEARCH OF INTERLEUKIN-17 IN VARIOUSIN ATHEROSCLEROTIC LESIONS  
IN HUMAN**

*Snegova V.A., Pigarevsky P.V.*

*Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg*

*Введение.* Продуцирующие ИЛ-17 Т-хелперы (Th17) – недавно открытая популяция лимфоцитов, играющая ключевую роль в развитии аутоиммунных заболеваний (Симбирцев А.С., 2018). Многие исследователи обнаружили наличие и накопление в сосудистой стенке ИЛ-17А-продуцирующих клеток в процессе развития атеросклероза (Ma T. et al., 2013). Установлено, что ИЛ-17 обладает способностью активировать макрофаги, гладкомышечные и эндотелиальные клетки и ускорять образование атеросклеротической бляшки. Однако роль Th17 клеток и продуцируемого ими ИЛ-17 в формировании нестабильных атеросклеротических поражений остается пока малоизученной.

*Цель* – исследовать клеточную и тканевую локализацию ИЛ-17 в различных атеросклеротических поражениях артерий человека и на основании полученных данных выдвинуть гипотезу о возможной роли Th-17 клеток в дестабилизации атеросклеротической бляшки.

*Материалы и методы.* На аутопсийном материале (20 случаев) с помощью гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов исследования были изучены сегменты аорты, коронарных артерий и а. basilaris с различными типами атеросклеротических поражений (43 образца ткани). В образцах ткани изучали эндотелиальные и мононуклеарные клетки, экспрессирующие интерлейкин-17, который выявлялся с использованием высокочувствительного двухступенчатого стрептавидин-биотинового метода. Статистический анализ проводился с использованием компьютерной программы Statistica Version 10. Значимость различий между изучаемыми выборками определяли с помощью Т-критерия Стьюдента.

*Результаты.* Показано, что эндотелиальные клетки интимы способны секретировать IL-17 во всех типах атеросклеротических поражений. Одновременно было выявлено увеличение числа мононуклеарных клеток, экспрессирующих IL-17, в интимае артерий. Показано, что максимальное число клеток, экспрессирующих IL-17, обнаруживалось в интимае нестабильной атеросклеротической бляшки, особенно часто в районе разрыва ее покрышки. Что может свидетельствовать о провоспалительном действии Th-17-клеток и секретлируемого ими IL-17 и о существенном влиянии их на формирование нестабильных атеросклеротических поражений.

*Заключение.* На основании полученных данных впервые удалось выдвинуть гипотезу о возможной роли Th-17 клеток в дестабилизации атеросклеротической бляшки.

### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ГРАВИДАРНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО**

***Траль Т.Г., Толибова Г.Х.***

*ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,*

*Санкт-Петербург, [ttg.tral@yandex.ru](mailto:ttg.tral@yandex.ru)*

### **MORPHOLOGICAL VARIANTS OF GRAVIDAR TRANSFORMATION OF THE ENDOMETRIUM IN NON-DEVELOPING PREGNANCY AFTER IVF**

***Tral T.G., Tolibova G. Kh.***

*D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg*

*Введение.* Актуальность исследования обусловлена высокой частотой репродуктивных потерь I триместра, как при естественно наступившей беременности, так и беременности наступившей после ЭКО. Известно, что пациентки с бесплодием имеют исходный широкий спектр гинекологической патологии, оказывающей непосредственное или опосредованное негативное влияние на эндометрий, как одного из ключевых детерминант эффективности ЭКО, и только оптимальные структурно-молекулярные характеристики эндометрия обеспечивают не только сам факт наступления беременности, но и возможность ее полноценного развития.

*Цель исследования* – изучить гравидарную трансформацию эндометрия в абортивном материале неразвивающейся беременности после применения методов ЭКО.

*Материалы и методы.* Гистологическое исследование проведено на 153 образцах абортивного материала, поступившего в патологоанатомическое отделение ФГБНУ «НИИ

АГиР им. Д.О. Отта». Гистологическую проводку материала осуществляли по стандартной методике, полученные образцы заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной 3-4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. В исследование был использован абортивный материал от пациенток в возрасте 25-40 лет с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, нормальными показателями овариальных и гипофизарных гормонов, антимюллера гормона в сыворотке крови.

*Результаты и обсуждение.* Результаты гистологического исследования показали, что морфологическая картина гравидарной трансформации эндометрий при неразвивающейся беременности после ЭКО характеризуется полиморфными вариантами. Исходя из гистологического строения гравидарного эндометрия, было выделено 5 вариантов его трансформации: I вариант – полноценная гравидарная трансформация стромы и желез эндометрия (n=50); II вариант – полноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа (n=30); III вариант – неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа (n=33); IV вариант – неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами пролиферативного типа (n=22); V вариант – неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного и пролиферативного типа (n=18). **I вариант** представлен зрелыми децидуоцитами, образующими единый эпителиальный пласт в компактном слое, железы со щелевидным или овоидным просветом, выстланы уплощенным кубическим эпителием с незначительным количеством цитоплазмы и секрета в просвете. Спонгиозный слой с железами пилообразной формы, выраженным феноменом Ариас-Стеллы и тонкой прослойкой цитогенной стромы (явлениями гиперсекреции). Спиральные маточные артерии в виде клубков с выраженной гладкомышечной интимой. **II вариант** характеризуется зрелыми децидуоцитами, среди которых расположены железы секреторного типа вытянутой формы с высоким призматическим эпителием, обильной цитоплазмой с апокриновой секрецией, ядра желез светлые, пузырьковидные. Спонгиозный слой эндометрия с гиперсекреторными железами, выраженным феноменом Ариас-Стеллы, тонкой межжелезистой прослойкой стромы. Спиральные артерии в виде клубков. **III вариант** гравидарной трансформации сходен по строению с эндометрием секреторного типа: в отечной строме компактного слоя с разной степенью лимфогистиоцитарной инфильтрации незрелые децидуоциты округлой или полигональной формы, не формирующие единый эпителиальный пласт, со светлым ядром овоидной формы. В спонгиозном слое железы секреторного типа с толстыми межжелезистыми прослойками секреторной стромы и слабым формированием клубков спиральных артерий. **IV вариант** представлен эндометрием секреторного типа с отеком и

лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы компактного слоя, железами тубулярного или извитого строения, выстланными низким призматическим эпителием с гиперхромными ядрами округло-овоидной формы. Спонгиозный слой не сформирован или имеет черты слабо секреторной трансформации и с наличием слабо сформированных клубков спиральных артерий. **V вариант** гравидарной трансформации эндометрия характеризуется стромой секреторного типа с отеком и лимфогистиоцитарной инфильтрацией, наличием желез секреторного и пролиферативного строения. Спонгиозный слой не сформирован или имеет черты слабо секреторной трансформации со слабым развитием клубков спиральных артерий.

*Заключение.* Впервые описанные морфологические варианты гравидарной трансформации эндометрия в абортивном материале после ЭКО служат новым направлением исследования эндометриального фактора, как одной из главных детерминант повторных неудач имплантации и репродуктивных потерь, который зачастую остается вне фокуса внимания специалистов.

**ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО  
МИКРООКРУЖЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ В  
ПРОЦЕССЕ ЭВОЛЮЦИИ КИСТЫ**

*Украинец Р.В., Корнева Ю.С.*

*ОГБУЗ Смоленский областной институт патологии, [oguzsoip@yandex.ru](mailto:oguzsoip@yandex.ru)*

*ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет,*

*[patanat@smolgm.ru](mailto:patanat@smolgm.ru)*

**PECULARITIES OF RELATIONSHIPS BETWEEN THE CELLULAR  
MICROENVIRONMENT OF ENDOMETRIOID CYSTS AND THEIR CHANGES IN  
THE COURSE OF CYST EVOLUTION**

*Ukrainets R.V., Korneva Yu.S.*

*Smolensk Regional Institute of Pathology*

*Smolensk State Medical University*

*Введение.* Поражение ткани яичника эндометриоидной гетеротопией неблагоприятно сказывается на репродуктивном статусе женщин. Этиопатогенез данного заболевания до сих пор является предметом дискуссий, а одним из главных вопросов морфологии

эндометриоза является роль сосудистого русла и его клеточного микроокружения, особенно макрофагов (Sarobianco A. et al., 2013).

*Цель исследования* – оценить особенности динамики взаимодействия клеточных популяций в пределах тканей эндометриоидных кист на различных этапах их формирования на основании изменения расположения, характера и силы корреляционных связей между клеточными популяциями.

*Материалы и методы.* В исследование были включены 57 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника». Предварительно на основании ряда морфологических признаков (состояние эндометриоидной выстилки и выраженность нарушений кровоснабжения ткани эндометриоидной гетеротопии) все исследуемые эндометриоидные кисты были поделены на «молодые», «зрелые» и «старые». В стенке кисты после окраски гематоксилином и эозином на увеличении  $\times 400$  подсчитывали количество лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов в 10 полях зрения в пределах трех гистологических структур: покровный (маточный) эпителий – зона 1; собственная пластинка слизистой оболочки эндометриоидной выстилки – зона 2; подлежащая фиброзная прослойка – зона 3. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы STATISTICA 10.0.

*Результаты и обсуждение.* В тканях «молодой» эндометриоидной кисты макрофаги стромы эндометриоидной выстилки формируют положительные корреляционные связи с макрофагами других зон. Структура корреляционных связей лимфоцитов абсолютно идентична с макрофагами. Корреляционные связи в тканях «зрелой» эндометриоидной кисты между макрофагами в различных зонах сохраняют свое количество, расположение и характер, однако меняется их сила. Корреляционные связи между лимфоцитами уже не идут бок о бок с макрофагами, однако все еще сохраняют некоторые сходства. Макрофаги во всех исследуемых зонах «старой» эндометриоидной кисты больше не формируют корреляционных связей между собой. Сохраняется единственная корреляционная связь между лимфоцитами маточного эпителия и лимфоцитами стромы эндометриоидной выстилки, меняя направление с отрицательного на положительное. Таким образом, лимфоциты утрачивают большинство своих корреляционных связей, что отражает критическое нарушение гомеостаза в тканях «старой» эндометриоидной кисты. В результате на стадии «старой» эндометриоидной кисты происходит разрушение большинства морфофункциональных структур, направленных на поддержание гомеостаза эндометриоидной. Между гранулоцитами в исследуемых зонах независимо от вида эндометриоидной кисты прослеживаются положительные корреляционные связи.

Вероятно, что гранулоцитарная инфильтрация как проявление классической острой воспалительной реакции со стороны тека-стромы яичника в ходе старения кисты преодолевает барьер в виде фиброзной прослойки на границе тека-стромы и эндометриоидной гетеротопии. Это заставляет макрофаги активировать фиброобразование, вызывая ее уплотнение, что приводит к нарушению кровоснабжения ткани эндометриоидной гетеротопии с последующей постепенной атрофией эндометриоидной выстилки вплоть до ее полного исчезновения.

*Заключение.* Макрофаги являются одной из ведущих клеточных популяций, регулирующей гомеостаз эндометриоидной гетеротопии, которые можно расценить как своеобразный клеточный центр управления местного гомеостаза. Со временем наблюдается уплотнение фиброзной прослойки, подлежащей к выстилке эндометриоидной кисты, а также нарастание нарушений кровоснабжения ткани эндометриоидной гетеротопии. Поляризация макрофагов в процессе эволюции эндометриоидной кисты направлена на элиминацию последствий нарушения кровообращения, что приводит к истощению пула эндометрий-ассоциированных макрофагов с последующей постепенной атрофией эндометриоидной выстилки вплоть до ее полного исчезновения. Таким образом, динамика морфологических изменений эндометриоидных кист в ряду «молодая» → «зрелая» → «старая» зависит от функционального состояния макрофагального клеточного центра.

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГАЛЬНОГО КЛЕТОЧНОГО  
ЦЕНТРА В ОТНОШЕНИИ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА В  
ТКАНЯХ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ КИСТЫ В ПРОЦЕССЕ ЕЕ ЭВОЛЮЦИИ**

*Украинец Р.В., Корнева Ю.С.*

*ОГБУЗ Смоленский областной институт патологии, [oguzsoip@yandex.ru](mailto:oguzsoip@yandex.ru)*

*ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет,*

*[patanat@smolgm.ru](mailto:patanat@smolgm.ru)*

**FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE MACROPHAGE CELL CENTER IN  
RELATION TO THE REGULATION OF PROLIFERATION AND APOPTOSIS IN  
ENDOMETRIOID CYST TISSUES DURING ITS EVOLUTION**

*Ukrainets R.V., Korneva Yu.S.*

*Smolensk Regional Institute of Pathology*

*Smolensk State Medical University*

*Введение.* Макрофагальный клеточный центр выполняет огромное количество задач, направленных на обеспечение контроля гомеостаза тканей эндометриоидной гетеротопии (Украинец Р.В. и др., 2021). С одной стороны, его функцией является регуляция пролиферативной активности, с другой – контроль апоптоза с целью избежать малигнизации.

*Цель исследования* – оценить взаимосвязь между количеством макрофагов и выраженностью процессов апоптоза и пролиферации на различных этапах существования эндометриоидной кисты.

*Материалы и методы.* В исследование были включены 25 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника». На основании ряда морфологических признаков все исследуемые кисты были поделены на «молодые», «зрелые» и «старые». В стенке эндометриодных кист с применением иммуногистохимических маркеров CD68, Ki-67 и p53 на увеличении  $\times 400$  производилась оценка положительной экспрессии в пределах трех гистологических структур: покровный (маточный) эпителий – зона 1; собственная пластинка слизистой оболочки эндометриоидной выстилки – зона 2; подлежащая фиброзная прослойка – зона 3. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы STATISTICA 10.0.

*Результаты и обсуждение.* На этапе «молодой» эндометриоидной кисты макрофагальный клеточный центр уже сформирован, главную роль в это время играют

макрофаги собственной пластинки эндометриоидной выстилки. Статистический анализ выявил значимые положительные корреляционные связи между количеством CD68+ клеток данной зоны как с количеством Ki-67+, так и с количеством p53+ клеток здесь же. Интересно, что макрофаги в пределах эпителиальной выстилки имеют положительную корреляционную связь с уровнем экспрессии p53 в пределах покровного эпителия, но не формируют корреляционных связей с количеством Ki-67+ клеток. Количество макрофагов по мере созревания и старения эндометриоидной кисты яичника в пределах покровного эпителия уменьшается, а в подлежащей фиброзной прослойке – увеличивается; на это косвенно указывает и наличие отрицательной корреляционной связи между макрофагами зоны 1 и зоны 3. Результатом этого сдвига становится изменение структуры фиброзной прослойки в виде ее уплотнения, что также отрицательно сказывается на васкуляризации. В тканях «зрелой» эндометриоидной кисты макрофаги зон 1, 2 и 3 формируют положительные корреляционные связи с уровнем экспрессии Ki-67 одноименной зоны, однако показано, что возрастание уровня экспрессии Ki-67 в зоне 3 приводит к уменьшению количества макрофагов зоны 1; и, наоборот, – со снижением индекса пролиферации зоны 1 возрастает количество макрофагов в зоне 3. Помимо этого, макрофаги в зоне 3 образуют отрицательную корреляционную связь с уровнем экспрессии Ki-67 зоны 2, что указывает на последствия дисбаланса работы макрофагального клеточного центра – снижения пролиферативной активности эндометриоидной выстилки по мере прогрессирования склероза подлежащей фиброзной прослойки. Макрофаги всех зон формируют положительные корреляционные связи с уровнем экспрессии p53 в зоне 2, а также в одноименных зонах. Следовательно, макрофагальный клеточный центр даже на фоне дисбаланса его работы жестко контролирует вероятность генетических поломок в клетках тканей эндометриоидной кисты яичника. Макрофагальный клеточный центр продолжает существовать и в «старой» эндометриоидной кисте, но с более ограниченной функциональной активностью. Макрофаги всех зон формируют положительные корреляционные связи с уровнем экспрессии p53 в зоне 2, а также в одноименных зонах за исключением зоны 1. Макрофагальный клеточный центр продолжает контролировать вероятность отклонения генома тканей эндометриоидной кисты яичника, однако теперь это его первостепенная задача, так как макрофаги больше не формируют корреляционных связей с количеством Ki-67+ клеток.

*Заключение.* На протяжении эволюции эндометриоидной кисты функциональная задача макрофагального клеточного центра переключается с регуляции пролиферации на предотвращение малигнизации. Влияние макрофагального клеточного центра на апоптоз

при эндометриозе является одним из ключевых моментов и, вероятно, имеет специфические особенности, характерные для эндометриоза, которые еще предстоит изучить в будущем, поскольку известно, что наличие эндометриоидной кисты яичника повышает риск формирования злокачественного новообразования в нем.

## **ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКА PGP В ФОРМИРОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ПРИ РАКОВЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ**

*Ульянова Е.П., Непомнящая Е.М., Сагакянц А.Б., Меньшенина А.П.,  
Шульгина О.Г.*

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»  
Минздрава России, Ростов-на-Дону, [uljanova\\_elena@lenta.ru](mailto:uljanova_elena@lenta.ru)*

## **IMPORTANCE OF PGP PROTEIN FOR DRUG RESISTANCE FORMATION IN OVARIAN CANCER.**

*Ulianova E.P., Nepomnyashchaya E.M., Sagakyants A.B., Menshenina A.P.,  
Shulgina O.G.*

*FSBI National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,  
Rostov-on-Don*

*Введение.* Химиорезистентность распространенных форм серозной карциномы рака яичника обуславливается множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) опухолевых клеток. Поэтому установление маркеров, позволяющих определить чувствительность опухоли к химиопрепаратам, является чрезвычайно важным.

*Цель исследования* – исследовать реакцию ABC-транспортера Pgp (ABCB1) при серозных карциномах яичников.

*Материалы и методы.* Клиническим материалом для настоящего исследования послужили 100 больных в возрасте от 29 до 79 лет, с серозной карциномой высокой степени злокачественности (high-grade). В зависимости от результата, после проведения лечения больные разделены на 2 группы: 1-я – пациентки с платиночувствительностью к проведению химиотерапии (59) и 2-я – пациентки с платинорезистентностью на этапах лечения или через 6 месяцев после завершения специального лечения (41). Для иммуногистохимического метода использовались поликлональные кроличьи антитела к PGlycoprotein1 (Pgp или MDR1) фирмы Affinity Biosciences, в разведении 1:600. Исследование проводили на автостейнере Thermoscientific 480S с применением системы детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Оценивали процентное

содержание и интенсивность окрашивания: 0, 1+ слабое, 2+ умеренное, 3+ сильное. Экспрессия белка Pgr определялась как положительная, когда окрашивание было выявлено в более 10% (cut-off) опухолевых клеток с интенсивностью 2+ и 3+. Статистический анализ результатов проводился с помощью программы STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., США), определяли U-критерий Манна-Уитни, критерий  $\chi^2$  Пирсона и Отношение Шансов (ОШ).

*Результаты и обсуждение:* Было показано, что в группе с платинорезистентностью преобладали пациентки с Pgr+ (98%), тогда как в группе с платиночувствительностью преобладали пациентки с Pgr- (32%). Разброс Pgr+ клеток в опухолях у пациенток из групп: резистентных к платине, находился в пределах от 40 до 100%; у пациенток, чувствительных к платине – в основном от 4 до 65%. Среднее значение экспрессии Pgr в опухолевых клетках у пациенток из группы «резистентные к платине» ( $64,0 \pm 7,0$ ) было статистически выше в 1,7 раз ( $p=0,003$ ) по сравнению с пациентками из группы «чувствительные к платине» ( $37,2 \pm 6,8$ ) по U-критерию Манна-Уитни. При распределении по критерию  $\chi^2$  Пирсона преобладание пациенток с положительным статусом Pgr в группе с платинорезистентностью также имело статистическую значимость по сравнению с таковыми из группы с платиночувствительностью (16,300,  $p<0,001$ ). Наличие положительного Pgr в опухолевых клетках как фактора риска в группе с платинорезистентностью увеличивало шансы невосприимчивости к терапии платиной в 19 раз (95% ДИ 2,4-148,8). Полученные результаты в отношении маркера Pgr показывают возможность использовать его в качестве прогностического и предиктивного фактора при раковых опухолях яичников. Положительная реакция с данным маркером может быть расценена в качестве еще одного из признаков злокачественности и агрессивности поведения серозной карциномы яичников наряду с традиционными маркерами Ki-67 и p53. Данное положение может найти применение в клинической практике и практических рекомендациях при назначении химиопрепаратов.

*Заключение.* Таким образом, проведенное иммуногистохимическое исследование выявило предиктивную значимость биомаркера Pgr в лечении платиной у пациенток с серозной карциномой яичников.

**ВЛИЯНИЕ КЛАССИФИКАЦИОННЫХ ГРУПП НА ОБУЧЕНИЕ НЕЙРОСЕТИ  
И НЕЙРОСЕТЕВОЙ АНАЛИЗ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ С МЕТАСТАЗАМИ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

***Филатова Е.Б., Борбат А.М.***

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва,*

*FAlenkaflower@rambler.ru*

**IMPACT OF CLASSIFICATION GROUPS NUMBER ON NEURAL NETWORK  
TRAINING AND ANALYSIS OF METASTATIC BREAST TUMOR IN REGIONAL  
LYMPH NODES**

***Filatova E.B., Borbat A.M.***

*Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,*

*Moscow*

*Введение.* Традиционные методы обнаружения метастазов злокачественных опухолей в микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, требуют большого количества времени и концентрации внимания. Сверточные нейронные сети успешно справляются с классификацией изображений, что нашло применение в патологической анатомии: обнаружение метастазов злокачественных опухолей в лимфатических узлах, стадирование рака простаты по шкале Глисон и т.д. Ведется поиск алгоритмов для оптимального обучения нейросетей, так как показатели специфичности остаются низкими.

*Цель и задачи исследования* – изучить влияние количества классификационных групп на обучение нейросетевых моделей и определение наиболее эффективной модели.

- подготовить набор данных, содержащий опухолевые метастазы рака молочной железы (РМЖ) в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) и ЛУ без опухолевого роста, для обучения и для тестирования нейросетей;

- сформировать 3 учебных набора данных и с их помощью обучить нейросетевые модели, выделив следующие классификационные группы:

1. ЛУ без метастазов и с метастазами РМЖ – «М-1»
2. ЛУ без метастазов, ЛУ с метастазами РМЖ и фоновые структуры (жировая ткань, артефакты) – «М-2»
3. лимфоциты ЛУ, гистиоциты ЛУ, ЛУ с метастазами РМЖ, жировая ткань с фиброзом, артефакты – «М-3»;

- сравнить эффективность полученных нейросетевых моделей и сделать выводы о влиянии классификационных групп на качество нейросетевого анализа.

*Материалы и методы.* Для обучения моделей было подготовлено 3 набора данных, состоящих из сканированных микропрепаратов ЛУ, разделенных на квадратные изображения по 300×300 пикселей, различающихся по количеству классификационных групп. М-1 включала 107379 изображений, М-2 – 142083 изображений, М-3 – 191763 изображений. В обучающие модели были включены разные гистологические типы РМЖ (неспецифический, дольковый, муцинозный). Количество изображений последней модели было увеличено за счет добавления изображений чистых ЛУ. Затем обученные модели были протестированы на 76 микропрепаратах (152 ЛУ, включая 97 ЛУ с метастазами).

*Результаты исследования.* Чувствительность нейросетевых моделей была приблизительно одинакова и достигала 100% во всех 3 моделях, однако специфичность сильно варьировала в зависимости от деления ЛУ на классификационные группы и для первой модели составила 46,15%, для второй модели – 90,38%, для третьей модели – 100%. Качество восприятия изображений после анализа их нейросетью также зависело от количества классификационных групп.

*Выводы.* Настоящее исследование проведено на относительно небольшом объеме материала и с ограниченным набором типов опухолевой ткани. Однако полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

1. применение нейросетевых моделей для выявления метастазов потенциально возможно в клинической практике, поскольку удается достичь уровня ложно отрицательных результатов 0%;
2. набор и количество классификационных групп, которые используются для обучения нейросетевой модели, оказывает значительное влияние на результат анализа;
3. при подготовке набора данных для обучения нейросетевой модели не следует ограничиваться разделением ткани лимфатического узла лишь на категории «с метастазом» и «без метастаза».

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРААРТИКУЛЯРНОГО  
МЫШЕЧНОГО ФУТЛЯРА ПАЦИЕНТОВ С ДЕФОРМИРУЮЩИМ  
КОКСАРТРОЗОМ В СТАДИИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ**

**Филимонова Г.Н., Мигалкин Н.С., Кирсанова А.Ю., Шутов Р.Б.**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения России,  
Курган, [galnik.kurgan@yandex.ru](mailto:galnik.kurgan@yandex.ru)*

**MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PARAARTICULAR  
MUSCLE CASE OF PATIENTS WITH DEFORMING COXARTHROSIS IN THE  
STAGE OF ENDOPROSTHETICS**

**Filimonova G.N., Migalkin N.S., Kirsanova A.Iu., Shutov R.B.**

*G.A. Ilizarov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics of the  
Ministry of Health of Russia, Kurgan*

*Введение.* Частым хроническим заболеванием опорно-двигательного аппарата и причиной инвалидности является деформирующий артроз суставов, около 15% населения подвержены заболеванию (O'Neill TW, 2018). Коксартроз – дегенеративно-дистрофическое прогрессирующее заболевание тазобедренного сустава мультифакторной этиологии, при котором нарушаются структура и метаболизм суставного хряща, на поздних стадиях развития патологии разрушается поверхность сустава, изменяется организация субхондральной кости, вовлекаются в процесс параартикулярные ткани, в том числе мышечная. Первичный коксартроз возникает без видимых причин, поражая одновременно оба сустава, вторичный коксартроз обусловлен наличием других заболеваний, которые выступают в качестве почвы для его развития, таких как дисплазия сустава, воспаление, травмы, перегрузка, гормональные изменения, остеопороз (Lachaniette Flouzat С-Н., 2019).

*Целью исследования* являлся гистологический анализ тканей, прилежащих к области тазобедренных суставов у больных с деформирующим коксартрозом 2-3 степени.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на операционном материале 20 пациентов, средний возраст  $47,5 \pm 7,7$  лет, давность заболевания  $11,2 \pm 3,6$  лет. Для морфологического анализа иссекали участки капсул тазобедренных суставов и фрагменты прилежащих средней и малой ягодичных мышц, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином-эозином, по Массону.

Исследовали посредством стереомикроскопа «AxioScope.A1» и цифровой фотокамеры «AxioCam» (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия).

*Результаты.* У пациентов преобладал коксартроз 3 степени, три человека имели врожденную аномалию развития тазобедренных суставов. Для фиброзной основы суставной капсулы были характерны дистрофические изменения, фрагменты плотной волокнистой оформленной либо неоформленной соединительной ткани, сосуды с суженными просветами. Мышечная ткань содержала небольшое количество микрососудов в эндомизии, наблюдались стадии жирового перерождения миоцитов: от ореола до полного замещения волокон адипоцитами, а так же обширные поля жировой дегенерации с погруженными в них сосудами. Встречались волокна с контрактурами различной степени, с внутренними ядрами, в том числе, центрально локализованными, миоциты в состоянии миофагии, картины обширных геморрагий в интерстициальном пространстве. Перимизиальные сосуды были погружены в фиброзно-жировые разрастания, большинство с узкими либо полностью облитерированными просветами. Стенки сосудов артериального звена фиброзированы, гладкомышечные клетки в t. media ориентированы хаотично, изредка циркулярно, контуры крупных сосудов сильно извиты. В случаях с врожденной патологией тазобедренного сустава сосуды артериального звена отличались повышенным фиброзом t. media и t. adventitia, эндотелиоциты, выбухающие в просвет, нередко полностью были замещены жировыми клетками.

Триггерными факторами в возникновении коксартроза могут являться метаболические расстройства, наследственность, травмы, вредные привычки, повышенные нагрузки, изменения биомеханики сустава (Lespasio MJ, 2018). Патология возникает в костной ткани, что приводит к ухудшению питания суставного хряща, болевому синдрому, как следствие – к гиподинамии и к патологии в параоссальных тканях. Существенную роль играет сосудистый фактор, изменения микро - и макрососудов, так называемая периваскулярная ниша, могут являться одним из пусковых механизмов, развивающихся артритов и артрозов. Стенка микрососудов содержит полипотентные мезенхимальные клетки, которые могут дифференцироваться в различных направлениях, в частности эндотелиоциты и перициты могут трансформироваться в адипоциты; мелкие капли жира, появляясь в перицитах, могут заблокировать кровеносные сосуды (Auman El Ali, 2014).

*Заключение.* Получены данные о морфологии суставных соединительнотканых капсул и мышечной ткани бедра, касающиеся сферы патогенеза деформирующего коксартроза. Установлена прямая зависимость между давностью заболевания и степенью

фиброзирования сосудов перимизия, которая более выражена при врожденных патологиях тазобедренного сустава, при этом эндотелиоциты, выбухающие в просвет сосудов, зачастую замещены жировыми клетками, не выполняющими функцию обмена должным образом.

**КОЛЛЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ НЕРВНОЙ  
СИСТЕМЫ И НЕЙРАЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ В НИИ МОРФОЛОГИИ  
ЧЕЛОВЕКА**

**(ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ)**

***А.С. Халанский, А.И. Алексева, В.В.Куделькина***

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,*

*akhalanski@mail.ru*

**THE COLLECTION OF EXPERIMENTAL BRAIN TUMORS AND NEURAL  
CELL LINES (HISTORY AND MODERN STATE)**

***Khalansky A.S., Alekseeva A.I., Kudelkina V.V.***

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

Изучение этиологии и патогенеза и терапии новообразований нервной системы, а также вопросов их лечения потребовало разработку адекватных моделей опухолей мозга. В 60-х годах прошлого века профессор Л.Я. Яблоновская, используя оригинальный метод локального интрацеребрального введения в мозг твердой пилули ДМБА, одна из первых в мире получила опухоли мозга мышей (Яблоновская, 1968), а в дальнейшем также и глиомы крыс и кролика, что послужило основой началом коллекции. В начальный период полученные новообразования поддерживались с помощью непрерывных интрацеребральных пассажей (250-300) в течение длительного времени. После разработки методов криоконсервации проблема поддержания и длительного сохранения перевиваемых штаммов опухолей мозга значительно упростилась. В дальнейшем большая серия опухолей мозга крыс разной природы (глиомы и невриномы) были получены в первом поколении после однократного введения беременным крысам резорбтивного канцерогена этилнитрозомочевины.

На настоящий момент в коллекции находится 27 перевиваемых штаммов глиальных опухолей лабораторных животных разной гистологической природы и степени злокачественности (злокачественные глиомы и глиобластомы – 11, анапластические

астроцитомы – 4, олигодендроглиомы – 4, эпендимобластомы – 6, анапластические невриномы – 4).

Параллельно ведется работа по получению из имеющихся штаммов оригинальных постоянных клеточных культур и сбору нейральных линий другого происхождения. Сейчас в коллекции имеются перевиваемые линии мультиформной глиобластомы человека (3), глиом (6) и неврином (2) крыс и мышей, нейробластомы, феохромоцитомы, а также некоторые культуры другой природы.

В виду того, что в отличие от вирус-индуцированных новообразований индуцированные химическими канцерогенами опухоли имеют разную генетическую организацию, невозможно предсказать их специфические свойства и возможное использование. Например, полученная в лаборатории клеточная линия невриномы крысы НГУК1 нашла свое применение в диагностике и накоплении вируса уличного бешенства, поддержании прионовых агентов, вируса гепатита С и стала основным субстратом при разработке вакцины против болезни Ауэски свиней. Культура НГУК1 оказалась удобной моделью для определения цитотоксичности крови неврологических больных и титрования интерферона.

На протяжении всего периода существования лаборатории на полученных моделях в комплексе с разными научными учреждениями проводилась экспериментальная оценка новых подходов к диагностике и лечению опухолей мозга. Исследовалось влияние на состояние физических и химических факторов и их комбинации. Было показано, что изменение рН в кислую сторону под влиянием гипертермии и гипергликемии вызывало нарушение репарации ДНК. Изучали также эффективность фотодинамической терапии и применения лекарственных средств в сочетании с облучением.

В последние годы были проделаны обширные исследования по вопросам доставки лекарственных средств в мозг и к опухолям мозга. Было показано серьезное усиление эффекта противоопухолевого антибиотика доксорубина, в норме не проходящего через гематоэнцефалический барьер, при применении его в составе наносомальных носителей с модифицированной поверхностно активными веществами поверхностью.

Существование коллекции разнообразных моделей опухолей нервной системы открывает широкие возможности исследований в области нейроонкологии, нейробиологии и других областях медицинской биологии.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТКАНЕЙ БОЛЬШОГО САЛЬНИКА  
ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ  
НА ОСНОВЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА**

**Халикова Л.В.<sup>1</sup>, Шевлюк Н.Н.<sup>2</sup>, Хасанова И.Р.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа,

[anifas09@mail.ru](mailto:anifas09@mail.ru)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет

**MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE TISSUES OF THE LARGE OMENTUM  
IN METASTATIC OVARIAN CANCER BASED ON IMMUNOHISTOCHEMICAL  
ANALYSIS**

**Khalikova L.V.<sup>1</sup>, Shevlyuk N. N.<sup>2</sup>, Khasanova I. R.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa

<sup>2</sup>Orenburg State Medical University

*Введение.* В структуре онкологической заболеваемости женской половой системы рак яичников характеризуется поздней выявляемостью и высокой смертностью. Одним из осложнений рака яичников продвинутых стадий является метастатическая болезнь. Метастатические очаги при раке яичников чаще всего обнаруживаются в большом сальнике. Клетки рака яичников достигают большого сальника и адгезируются на его мезотелии, при этом инвазия опухолевых клеток и дальнейшая прогрессия зависят от взаимодействия с клетками микроокружения (Wu S.D. et al., 2011; Бриллиант Ю.М. и др. 2017). Клеточный состав тканей большого сальника обеспечивает его противоопухолевым свойством, но в определенных случаях раковые клетки трансформируют их в опухолевое микроокружение, способствующего прогрессированию заболевания (Cao L. et al., 2011). Механизмы данного процесса нуждаются в уточнении (Liu J. et al., 2016).

*Цель исследования* – изучить адаптивные и реактивные свойства большого сальника при раке яичников с метастатическим поражением большого сальника на основе иммуногистохимического анализа.

*Материалы и методы.* Объектом исследования служил большой сальник пациенток с верифицированной низкодифференцированной аденокарциномой яичников (n=65). Большой сальник был получен во время проведения стандартной операции. Возраст пациенток варьировал от 50 до 67 лет. Материал фиксировали в 10% растворе формалина, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Для

иммуногистохимического исследования использовали моноклональные антитела к белкам CD7, CD4, CD8, CD68, VEGF, D2-40 CD34, CD44, E-cad, CD61. Для статистической обработки данных использовали лицензионный пакет прикладных программ «STATISTICA» v.7.0 (Stat Soft Inc., США).

*Результаты и обсуждение.* Проведенное исследование показало, что формирование лимфоцитарного вала вокруг метастатического очага большого сальника при раке яичников отмечалось в 66 процентах случаях. Выживаемость среди пациенток больных раком яичников с метастатическим поражением большого сальника, выше у тех, в чьих сальниках формировался лимфоцитарный вал вокруг метастатического очага. При морфологическом анализе лимфоцитарного вала с применением иммуногистохимических методов исследования было выявлено, что количество клеток, экспрессирующих на своей поверхности белки CD8 и CD7 было выше в большом сальнике с лимфоцитарным валом вокруг метастатического очага ( $p < 0,01$ ). При раке яичников пациенты с выраженным иммунным ответом показывают лучшую выживаемость, о чем свидетельствуют повышение количества CD8+, CD7+ клеток, обеспечивающие реактивные свойства тканей большого сальника. Анализ результатов иммуногистохимической реакции с использованием маркеров ангио- и лимфангиогенеза таких как VEGF, CD34, D2-40 показал, что количество клеток, экспрессирующих вышеуказанные белки, преобладало в образцах больших сальников без лимфоцитарного вала вокруг метастатического очага. Различия были статистически значимыми. Снижение количества лимфоцитов, экспрессирующих CD7 и CD8 на фоне увеличения количества клеток, экспрессирующих маркеры VEGF, CD34, D2-40 может указывать на снижение адаптивных свойств тканей большого сальника. Проведено иммуногистохимическое исследование тканей большого сальника на экспрессию молекул адгезии E-cad, CD61 и CD44. Количество клеток экспрессирующих CD44 преобладало в образцах большого сальника без лимфоцитарного вала ( $p < 0,02$ ). Снижение адаптивных и реактивных свойств тканей большого сальника может приводить к повышению адгезивных свойств мезотелия, способствуя распространению опухолевого процесса.

*Заключение.* Метастазирование — это многоступенчатый процесс, который зависит не только от типа опухоли, но и от тканевого микроокружения. При сохраненных адаптивных и реактивных свойствах тканей большого сальника возможно образование лимфоцитарного вала вокруг опухолевых клеток. В результате взаимодействия раковых клеток с клетками микроокружения меняется количественный клеточный состав. Нарушение во взаимодействии клеток лимфоидного ряда, эндотелиоцитов,

мезотелиоцитов в условиях опухолевого роста, может приводить к последующему развитию ангио- и лимфангиогенеза, снижению реактивных свойств большого сальника и способствовать дальнейшему прогрессированию метастатического процесса.

## **АНАЛИЗ МИКРОБНОГО СПЕКТРА БИОПТАТОВ СТЕНКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ**

*Халитова Ю.А.*

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»,*

*[yu.a.halitova@samsmu.ru](mailto:yu.a.halitova@samsmu.ru)*

## **ANALYSIS OF THE MICROBIAL SPECTRUM OF BIOPSIES OF THE COLON WALL IN ULCERATIVE COLITIS**

*Khalitova Yu. A.*

*Samara State Medical University*

*Введение.* Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются самыми распространенными нозологиями среди воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). При этом наибольшая заболеваемость, наблюдается в экономически развитых странах, включая Россию. Механизмы формирования ВЗК изучены недостаточно, однако отмечают сочетанное действие генетических, алиментарных, иммунологических, аллергических, факторов, что приводит к возникновению воспалительных процессов в слизистой оболочке кишечника.

*Цель исследования* – изучить микробный состав коллекции штаммов, изолированных из биоптатов пациентов с язвенным колитом.

*Материалы и методы.* В ходе исследования отобрано 300 биоптатов у 45 пациентов с диагнозом «Язвенный колит, стадия обострения», из них 60% мужчин, 40% – женщин. Средний возраст пациентов составил  $43,6 \pm 18,6$  лет. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании. Учитывались критерии включения и исключения пациентов.

При проведении эндоскопического исследования осуществлялось взятие биоптатов по стандартной методике. Биологический материал брали после удаления фибринового налета со дна язвенной поверхности с разных участков кишечника, преимущественно с дистальных отделов толстой кишки. Порции биоматериала предназначались для гистоморфологического и микробиологического исследования. Биоматериал доставляли в микробиологическую лабораторию Клиник СамГМУ (г. Самара), гомогенизировали в

ступке с изотоническим раствором NaCl и заседали на плотные питательные среды. В патологоанатомическом отделении осуществляли окраску препаратов, заливку парафиновых блоков, нарезку на микротоме и микрокопирование на аппарате Leica ICC50 HD. Определение вида микроорганизмов осуществляли с помощью фенотипической ферментации с использованием тест-системы EnteroTest24N (ErbaLachema, Czech Republic) с использованием MALDI-TOF масс-спектрометра MicroflexLT (Bruker Daltoniks, Germany). Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 23.0.

*Результаты.* Подход к изучению структуры культивируемой микробиоты патологического участка был выбран исходя из научных положений о патологическом влиянии некоторых представителей микробиома, присутствующего как в нормальной микробиоте, так и у лиц с язвенным колитом. По результатам исследования был создан музей штаммов, состоящий из 154 штаммов бактерий.

В результате исследования было обнаружено, что преобладающим видом среди выделенных микроорганизмов лидирующая представленность в семействе *Enterobacteriaceae* отмечалась у штаммов – *Escherichia coli*, которые были выделены у 70,9% пациентов. Такие патобионты как *Klebsiella pneumonia* обнаружена у 22,6% пациентов с ЯК. На *Enterococcus cloacae* и *Aeromonas hydrophyles* доля в структуре была по 3,2%. В 16,2% случаев выявлялись ассоциации из 2 и более штаммов, что ставит необходимость в исследовании детерминант вирулентности изолированных штаммов. У пациентов метапластическими изменениями стенки толстого кишечника выявлялись ассоциаты – *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumonia*.

*Заключение.* Накопление музея штаммов, изолированных от пациентов с язвенным колитом обогащает пул научных сведений о биологической вариативности микробиоценоза язвенного дефекта у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника.

Подход, описанный в исследовании, позволяет описать микробиологическую картину при язвенном колите разной степени распространенности и активности. Модель работы с биологическим материалом, выделенным является рекомендуемой при возможности сохранения штаммов для дальнейшего молекулярно-генетического анализа.

Таким образом, в ходе исследования были выявлены преобладающие виды бактерий у пациентов с язвенным колитом. Данными видами бактерий является *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumonia*. Полученные результаты позволяют рекомендовать

микробиологическое исследование биоптатов стенки кишечника в диагностике пациентов с язвенным колитом, а также при выборе методов лечения.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ  
ЛАКТОБАЦИЛЛ НА ПРОЦЕСС БАКТЕРИАЛЬНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ У  
МЫШЕЙ**

*Хомякова Т.И., Магомедова А.Д., Козловская Г.В., Хомяков Ю.Н.*

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,*

*[tatkhom@yandex.ru](mailto:tatkhom@yandex.ru)*

*ФКУЗ Противочумный центр Роспотребнадзора, Москва*

**STUDY OF THE EFFECT OF ORAL ADMINISTRATION OF LACTOBACILLI  
ON THE PROCESS OF BACTERIAL TRANSLOCATION IN MICE**

*Khomyakova T. I., Magomedova A.D., Kozlovskaya G. V., Khomyakov Yu. N.*

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Anti plague Center of Rosпотребнадzor, Moscow*

*Введение.* Роль микробиома кишечника в поддержании здоровья и развитии патологических процессов в организме не подвергается сомнению. Одним их важнейших стадий патогенеза заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, центральной нервной системы и других отдаленных локусов является процесс транслокации бактерий через мукозально-эпителиальный барьер кишки (Nagpal R, 2019). По некоторым данным лактобациллы, а также молочнокислые продукты, полученные с их помощью, способны снижать степень транслокации при повреждении кишечного барьера различной этиологии (Wang Yu.2016).

*Целью настоящего исследования* являлась оценка эффективности применения продукта, полученного из коровьего молока содержащей композицию трех штаммов *Lactobacillus acidophilus*, для профилактики антибиотик-ассоциированного дисбиоза у белых беспородных мышей.

*Материалы и методы.* В работе использовались белые беспородные половозрелые мыши-самки, с массой тела 18-20 г. Для оценки дисбиотических изменений использовались микробиологические методы. Выраженность транслокации оценивали методом определения общей бактериальной нагрузки в легких у потомства мышей с дисбиозом индуцированным введением антибиотика. Видовую идентификацию бактерий определяли при помощи – микробиологического анализатора Multiskan FC (Thermo FS).

Все манипуляции с животными проводили в соответствии с требованиями международного и Российского законодательства, регламентирующего Правила обращения с лабораторными животными. Животным групп 1 и 2 в последнем триместре беременности инъекционно в область паховой складки вводили препарат Цефтазидим в течение пяти дней. Мышам 2 и 3 группы ежедневно до родов вводили перорально 0,02 мл молочнокислого продукта, содержащего суммарно  $10^5$  КОЕ лактобацилл, рН продукта составляла 3-3,5. После родов мышей содержали в нормальных условиях на стандартных корме и воде. Мыши формировали гнезда и кормили потомство. Через месяц после родов после перехода на самостоятельное питание взрослых самок выводили из эксперимента путем цервикальной транслокации. Для микробиологического исследования брали фекалии и каудальную долю правого легкого. Через 21 день после перехода на самостоятельное питание потомство выводили из эксперимента, брали пробы для микробиологического исследования аналогично вышеописанным.

*Результаты и обсуждение.* Инъекционное введение препарата цефалоспоринового ряда не повлияло на общее количество (32 головы в 1 группе и 48 голов во второй группе) и жизнеспособность потомства. По завершении подсосного периода все потомство не отличалось по массе и внешнему виду, мышата активно передвигались, употребляли корм и воду. Введение Цефтазидима приводило к развитию дисбиотического состояния толстой кишки у взрослых самок, которое проявлялось в увеличении количества условно патогенных бактерий и грибов и снижению лактобацилл в фекалиях и сохранялось у мышей в первой группе до конца исследования. Пероральное введение молочнокислого продукта компенсировало снижение уровня лактобацилл, и оно находилось в пределах нормы. Из гомогената каудальной доли легких взрослых мышей не было высеяно аэробных бактерий, которые могут расти на агаре Лурия Бергони при температуре 37°C. Через 21 сутки самостоятельного питания потомство 1 и 2 групп, которым вводили антибиотик, значительно отличалось по внешнему виду: мыши имели тусклые глаза, взъерошенную шерсть, двигались мало и плохо принимали еду. У потомства 1 группы был снижен уровень лактобацилл, повышено количество условно-патогенных бактерий. Бактериальная нагрузка на легкие была повышена в 100% в 1 группе, в 50 % во 2 группе. Однако у 2 мышей из 3 группы (33%) также были выделены бактерии, характерные для микробиома толстой кишки (*Citrobacter rodentium*, *Bacillus megaterium*, *Enterococcus hirae* и *Lactococcus garvieae*).

*Заключение.* Таким образом, употребление молочнокислого продукта с низким рН, содержащего *Lactobacillus acidophilus*, мышами – самками во время последнего триместра

беременности достоверно не предупреждало транслокации бактерий при антибиотик-индуцированном дисбиозе. Более того, в 1/3 случаев отмечалась транслокация бактерий под действием употребления продукта мышами без воздействия антибиотика.

## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА И НАНОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ PLGA- ДОКСОРУБИЦИНА**

*И.С. Цветков<sup>1</sup>, Н.А. Золотова<sup>1</sup>, А.М. Косырева<sup>1</sup>, Д.Ш. Джалилова<sup>1</sup>, В.В. Куделькина<sup>1</sup>, В.П. Черников<sup>1</sup>, В.А. Мхитаров<sup>1</sup>, Л.П. Михайлова<sup>1</sup>, Н.И. Соболева<sup>2</sup>, В.А. Разживина<sup>3</sup>, М.Т. Добрынина<sup>4</sup>, С.Э. Гельперина<sup>3,5</sup>, О.В. Макарова<sup>1,4</sup>*

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына», Москва, [davedm66@gmail.com](mailto:davedm66@gmail.com)

<sup>2</sup>ФГБУ «Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов», Москва

<sup>3</sup>ООО «Технология лекарств», Химки, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

<sup>5</sup>Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва

## **MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NEPHROTOXICITY EFFECTS OF DOXORUBICIN AND DOXORUBICIN PLGA- NANOPARTICLES**

*I.S. Tsvetkov<sup>1</sup>, N.A. Zolotova<sup>1</sup>, A.M. Kosyрева<sup>1</sup>, D.Sh. Dzhaliilova<sup>1</sup>, V.V. Kudelkina<sup>1</sup>, V.P. Chernikov<sup>1</sup>, V.A. Mkhitarov<sup>1</sup>, L.P. Mikhailova<sup>1</sup>, N.I. Soboleva<sup>1</sup>, V.A. Razzhivina<sup>3</sup>, M.T. Dobrynina<sup>4</sup>, S.E. Gelperina<sup>3,5</sup>, O.V. Makarova<sup>1,4</sup>*

<sup>1</sup>A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>All-Russia state center of quality and standardization of medicine for animals and foods, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Drugs Technology LLC, Khimki, Russia

<sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*Введение.* Доксорубицин – противоопухолевый химиотерапевтический препарат, который оказывает кардиотоксическое, гепатотоксическое и нефротоксическое действие. Для снижения токсических эффектов доксорубицина разработана его наносомальная форма – PLGA –доксорубицин (Poly(Lactic-co-GlycolicAcid)). PLGA – биоразлагаемый

полимер, применяемый как средство доставки лекарственных веществ. Нефротоксические эффекты PLGA-доксорубина не изучены.

*Цель исследования* – провести в эксперименте сравнительную оценку нефротоксического эффекта терапевтических доз доксорубина в стандартной форме (Докс) или PLGA-доксорубина (PLGA-Докс).

*Материалы и методы.* Половозрелым самцам крыс Вистар внутривенно трехкратно вводили раствор Докс или PLGA-Докс, в терапевтической дозе 1,75 мг/кг. Животных выводили из эксперимента на 8-е и 21-е сутки. Проводили морфологическое, гистохимическое и ультраструктурное исследование почки.

*Результаты.* При воздействии Докс или PLGA-Докс в почках на 8-е и 21-е сутки эксперимента при гистологическом и ультраструктурном исследовании были выявлены дистрофические изменения проксимальных канальцев с разрушением щеточной каемки, в дистальных канальцах и собирательных трубочках – белковые цилиндры. Дистрофические изменения на 21-е сутки были более выражены, чем на 8 сутки. В оба срока эксперимента PLGA-Докс вызывал менее выраженные дистрофические изменения эпителия, чем при введении Докс, что подтверждается морфометрической оценкой числа проксимальных канальцев с разрушенной щеточной каемкой.

*Заключение.* По сравнению с доксорубином в стандартной форме при введении PLGA-доксорубина, доля проксимальных канальцев с разрушенной щеточной каемкой статистически значимо ниже как на 8-ые, так и на 21-ые сутки.

**КИСТОЗНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ****Черняев А.Л., Самсонова М.В., Аверьянов А.В.**

ФГБУ «Научно исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России,  
Москва, [cheral12@gmail.com](mailto:cheral12@gmail.com)

ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва

**CYSTIC LUNG DISEASE****Chernyaev A.L., Samsonova M.V., Averyanov A.V.**

*Reseach Institute of Pulmonology, Moscow*

*A.P. Avtsyn Reseach Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* Кистозные заболевания легких – группа гетерогенных болезней, относящихся в большинстве своем к редким (орфанным) поражениям легких, при которых ведущим рентгено-морфологическим синдромом является наличие множественных кист в легких, заполненных воздухом, четко отграниченных от легочной ткани тонкой (< 2 мм) стенкой. Среди всех кистозных поражений легких наиболее часто встречаются лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ) и лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ). Эти заболевания развиваются, как правило, в возрасте 20-40 лет и составляют 4-5% от всех заболеваний легких. ЛАМ встречается почти исключительно только у женщин и связана с нарушением гормонального статуса, ЛКГ развивается у лиц обоего пола с длительным стажем курения.

*Целью* работы было описать рентгено-морфологические признаки кистозных болезней легких.

*Материалы и методы.* Были изучены видеоторакоскопические биопсии легких от 155 больных. Были выявлены нижеследующие заболевания: ЛАМ – 86, ЛКГ – 47, пневмоцистная пневмония – 8, врожденная аденоматозная мальформацией (ВАМ) – 7, первичная периферическая аденокарцинома легких – 3, эндометриоз – 3, узловой амилоидоз легких с кистозным поражением – 1. Всем больным перед взятием биопсии проводили компьютерную томографию легких высокого разрешения (КТВР). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином, конго красным, при необходимости проводили иммуногистохимическое исследование с антителами к CD1a, SMA, HMB-45, CD207 (лангерин), рецепторам к прогестерону, эстрогену, CD 10, CA 125.

*Результаты.* Во всех наблюдениях при КТВР имели место кистозные образования в легких. При ЛАМ кистозные полости наблюдали во всех долях легких, при ЛКГ кисты располагались преимущественно в верхних и средних долях.

При ЛАМ в стенках кистозных полостей в легких при гистологическом исследовании были выявлены гладкомышечные разрастания, состоящие из компактно собранных атипичных гладкомышечных клеток удлиненной, веретеновидной или овальной формы, такие же узелки были обнаружены в стенках бронхиол, в межальвеолярных перегородках, вокруг артерий, вен, лимфатических протоков, в плевре. В 20% наблюдений при длительно текущем заболевании имели место скопление гемосидерина.

При ЛКГ были выявлены перибронхиолярные гранулемы разнообразного состава типичного лапчатого вида, реже неправильной формы. Гранулемы состояли из клеток Лангерганса, лимфоцитов, плазматических клеток, фибробластов, изредка встречались гигантские многоядерные клетки инородных тел, пигментированные макрофаги и эозинофилы. Наличие пигментированных макрофагов в составе гранулем и в просветах альвеол связано с курением. Клетки Лангерганса в составе гранулем экспрессировали CD1a, CD207 (лангерина).

При ВАМ наблюдали кистозные полости в одной или нескольких долях, выстланные однорядным кубическим эпителием, как правило, при отсутствии сформированных альвеол. При эндометриозе кистозные полости характеризовались наличием в их стенках метастатического эндометрия, при этом выявляли положительную иммуногистохимическую реакцию с антителами к рецепторам эстрогена и прогестерона, CD 10, CA 125.

Во всех наблюдениях периферического рака легкого с множественными двусторонними кистозными образованиями в легких была диагностирована муцинозная аденокарцинома. В зоне роста опухоли формировались полости, при прогрессировании заболевания по данным КТ-исследования увеличивалось число полостей. При микроскопическом исследовании было показано, что стенки кистозных полостей были представлены опухолевой тканью.

В одном наблюдении при двустороннем кистозном поражении легких был диагностирован узловой амилоидоз, подтвержденный положительной окраской конго красным и светло-зеленым свечением в поляризованном свете. При этом кистозные полости формировались в зонах перибронхиолярного отложения амилоидных масс.

*Заключение.* Многообразие причин возникновения кист в легких требует проведение многоплановой дифференциальной диагностики с учетом возраста пациентов, данных КТВР, указывающих на локализацию процесса, а также патологоанатомического исследования с применением различных методов гистохимического и иммуногистохимического окрашивания.

**ТУМОРИНФИЛЬТРИРУЮЩЕЕ КЛЕТОЧНОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ В  
МЕТАСТАЗИРУЮЩИХ МЕЛАНОМАХ ХОРИОИДЕИ**

***Шаманова А.Ю.<sup>1,2</sup>, Казачков Е.Л.<sup>2</sup>, Панова И.Е.<sup>3</sup>, Шамаева Т.Н.<sup>2</sup>***

<sup>1</sup>*ГБУЗ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины,  
[anna-sha@bk.ru](mailto:anna-sha@bk.ru)*

<sup>2</sup>*ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет,  
Челябинск*

<sup>3</sup>*ФГАО «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Санкт-Петербургский филиал*

**TUMORINFILTERING CELLULAR ENVIRONMENT IN METASTATIC  
CHOROID MELANOMA**

***Shamanova A.Y., Kazachkov E.L., Panova I.E., Shamaeva T.N.***

<sup>1</sup>*Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine*

<sup>2</sup>*South-Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian  
Federation, Chelyabinsk*

<sup>3</sup>*St. Petersburg branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, Saint-Petersburg*

*Введение.* Меланома хориоидеи – злокачественное новообразование сосудистого тракта задней камеры глаза. Последнее время активно обсуждается вероятность влияния элементов клеточного микроокружения на клетки новообразования в контексте определения возможных подходов к иммунотерапии опухоли. По данным ряда авторов, риск развития метастазов меланомы хориоидеи в течение 10 лет вне зависимости от метода лечения составляет 50–80%, а лечебно-тактических подходов к эффективному предотвращению метастазирования данной опухоли пока не существует. Таким образом оценка характера клеточного микроокружения меланомы хориоидеи является актуальной.

*Цель исследования* – оценить характер туморинфильтрирующего клеточного микроокружения в метастазирующих меланоммах хориоидеи.

*Материалы и методы.* Проведено комплексное гистологическое и иммуногистохимическое исследование 35 случаев первичных беспигментных эпителиоидных и смешанных (эпителиоидно-веретенноклеточных) меланом хориоидеи T2(a,b,c) N0M0-1 после хирургического лечения (энуклеации глаз) за период 2013-2018 гг., проведенного в условиях ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ. После оценки критериев включения и исключения анализируемые наблюдения разделили на две группы: 1-ю группу составили меланомы хориоидеи без отдаленных метастазов (n=20), 2-ю – меланомы хориоидеи с отдаленными метастазами (в печень) (n=15). Гистологическое исследование материала проводили при окраске гематоксилином и эозином, оценку иммунофенотипа туморинфильтрирующих клеток (макрофагов, лимфоцитов) – с использованием антител к CD8-, CD4-лимфоцитам, CD56- (натуральным киллерам) и CD68-клеткам (макрофагам). Выполнено количественное изучение оцифрованных изображений опухоли с морфометрической оценкой элементов клеточного микроокружения в ее строме с помощью программы PanoramicViewer (Version 1.15.4). Статистическая обработка данных осуществлена с использованием непараметрических критериев.

*Результаты и обсуждение.* Установлено, что в опухолях 2 группы исследования (меланомы хориоидеи с метастазами в печень) представительство туморинфильтрирующих макрофагов (ТИМ) статистически значительно превышало одноименный показатель, полученный в тканевых образцах неметастазирующей опухоли (201,1 (151,3; 234,1) против 101,0 (69,2; 138,1),  $p < 0,05$ ). Среди туморинфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ) в наблюдениях 2-й группы в сравнении с 1-й группой статистически значительно преобладали Т-лимфоциты хелперы (индукторы), экспрессирующие CD4+ (соотношение клеток в группах сравнения составило 201,1 (151,3; 234,1) против 130,1 (45,2; 174,3),  $p < 0,05$ ). Представительство Т-лимфоцитов супрессоров (цитотоксических клеток) с экспрессией CD8+ также статистически значительно преобладало во 2-й группе наблюдений, составив 27,2 (15,1; 31,3) против 6,3 (4,2; 11,1) в 1-й группе,  $p < 0,05$ . При этом CD8-лимфоциты регистрировались преимущественно на границе с меланомой хориоидеи, в зоне сосудов угла передней камеры глаза, со слабой тенденцией к миграции в строму самой опухоли. Натуральные киллеры (CD56+) среди туморинфильтрирующих элементов были единичными, встречались мозаично, статистически значимых различий в уровне этих клеток в анализируемых группах обнаружено не было.

*Заключение.* Несмотря на обособленность роста меланомы хориоидеи за счет иммунотолерантных барьеров глаза, в строме метастазирующей опухоли обнаруживаются туморинфильтрирующие лимфоциты и макрофаги, количество которых статистически

значимо превышает уровни одноименных параметров в новообразованиях без метастазов. Это подтверждает положение об участии иммунной системы в росте новообразования и опухолевой прогрессии, характер и направленность которого еще предстоит выяснить, и может иметь значение для разработки подходов к совершенствованию иммунотерапии меланомы хориоидеи.

## **ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ**

**Шапошников А.В., Непомнящая Е.М.**

*ФГБУ Национальный Медицинский исследовательский центр онкологии*

*МЗ РФ, Ростов-на-Дону, [alexshap@donpac.ru](mailto:alexshap@donpac.ru)*

## **HEPATOCARCINOGENESIS. CONTEMPORARY VIEW**

**Shaposhnikov A.V., Nepomnyashaya E.M.**

*National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,*

*Rostov-on-Don*

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – одна из распространенных локализаций злокачественных новообразований. Заболеваемость в мире по данным 2019 г. (на 100 000 нас. – оба пола) колеблется в пределах 3,6-50,8. В России она составила 6,35, и за последние 10 лет выросла в 1,5 раза.

Несмотря на известные достижения в диагностике и лечении ГЦК смертность от этой патологии остается высокой, что, прежде всего, обусловлено многофакторностью патогенетических звеньев, формирующих опухолевый процесс в печени.

Гепатоканцерогенез – цепь последовательных событий – от различных экзогенных туморогенных влияний на измененный, преимущественно общими и локальными воспалительно-дегенеративными процессами организм человека, с последующим повреждением клеток и генно-молекулярными альтерациями, ведущими к их злокачественной трансформации через механизмы инициации, промоции и прогрессии.

К внешнему кругу экзовлияний следует отнести инфекции (в первую очередь вирусы гепатитов «В» и «С»), воздействия алкоголя, пищевых, лекарственных и иных токсикантов. Эндогенными «стимуляторами» канцерогенеза являются коморбидные состояния (сахарный диабет, гипералиментация, метаболический синдром), иммуносупрессии разного характера. Негативную базу создают хронические вирусные гепатиты, фиброз, циррозы печени и стеатогепатоз.

Однако главные канцерогенные изменения происходят на генетическом уровне. Выявлены соматические мутации более семидесяти генов гепатоцитов, преимущественно TP53, AXIN-1, CTNNB1 и др. Не менее важными являются альтерации генов сигнальных путей, трансформирующие ангиогенез и пролиферацию клеток (mTOR, RAS-МАРК, MET и др.).

Важную роль в гепатоканцерогенезе играет туморогенное микроокружение, во многом, вследствие разбалансировки иммунорегулирующих механизмов, определяющих клеточный контроль и дальнейшее развитие опухоли.

На основании современных данных с использованием техники NGS (секвенирования последующей генерации – NGS), геномики и транскриптомики, выделяют два главных подкласса гепатоцеллюлярной карциномы – пролиферативный и непролиферативный, которые имеют ряд особенностей, характеризующие темпы роста развития и метастазирования опухолей.

Новые молекулярные маркеры позволили выделить и классификационные патоморфологические подтипы ГЦК (стеатогепатитный, светлоклеточный, макротрабекулярный и др.).

В опухолевых клетках ГЦК выделяется гепатоцитарная дифференцировка по морфологии и/или иммуногистохимическим критериям. Цитологическая атипия варьирует от минимальной до выраженной. ГЦК имеет 4 основных гистологических паттерна роста: трабекулярный, псевдоглиандулярный и макротрабекулярный (состоящий в основном из трабекул толщиной более 10 клеток). Около 50% резецированных опухолей имеют смешанные паттерны.

Выделены морфологические особенности для ранней и малой прогрессирующей ГЦК, при этом стромальная инвазия является объективным критерием для ее диагностики.

Полученные данные о механизмах возникновения и развития ГЦК определяют дальнейшее направление мер персонализированной профилактики и таргетной терапии злокачественных новообразований печени.

**НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЭНДОКРИННЫХ ДИСРАПТОРОВ:  
СЕКРЕТОРНЫЕ И МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ**

**Яглова Н.В.**

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына», Москва,*

*[yaglova@mail.ru](mailto:yaglova@mail.ru)*

**NOVEL MECHANISMS OF ENDOCRINE DISRUPTION: SECRETORY AND  
MORPHOGENETIC ASPECTS**

**Yaglova N.V.**

*A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow*

*Введение.* В изучении механизмов действия эндокринных дисрапторов и их роли в развитии патологических процессов в организме существует много открытых вопросов. Согласно определению, данному Обществом эндокринологов эндокринные дисрапторы – это вещества или смесь веществ, которые нарушают любые аспекты действия гормонов. Агентство по защите окружающей среды США определяет эндокринные дисрапторы как экзогенные вещества, которые нарушают синтез, выделение, транспорт, метаболизм, связывание и выведение эндогенных гормонов, ответственных за гомеостаз, репродукцию и развитие, то есть определяет основные механизмы их действия. Среди них основным считается способность мимикрировать гормональные эффекты или блокировать действие гормонов благодаря стимулирующему или ингибирующему эффектам конкурентного связывания с соответствующими рецепторами. В меньшей степени изучена способность дисрапторов влиять на секреторные процессы в клетках. Особенностью дисрапторов является их проникновение через фетоплацентарный барьер, что дает им возможность влиять на развитие эндокринных желез как во внутриутробном, так и постнатальном периодах, и именно таким путем нарушать деятельность эндокринной системы организма.

В связи с вышесказанным нами были проведены несколько серий экспериментов по изучению секреторных и морфогенетических процессов в надпочечниках при низкодозовом воздействии эндокринного дисраптора дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) на развивающийся организм с момента зачатия до завершения роста органа в постпубертатном периоде.

*Результаты.* Изучение активности коркового вещества надпочечников выявило нарушение продукции всех классов гормонов у особей пубертатного возраста, развивавшихся при воздействии ДДТ. Исследования показали, что клубочковая зона значительно отставала в развитии. Гипоплазия зоны была обусловлена ингибированием

канонического Wnt-сигналинга, играющим ключевую роль в росте и дифференцировке ее клеток. Клубочковая зона отличалась повышенной пролиферативной активностью и экспрессией транскрипционного фактора Oct4, что указывало на задержку процессов дифференцировки. В дальнейшем она активно развивалась и к моменту завершения роста надпочечника даже превышала размеры возрастного контроля, однако ее функциональная активность не восстанавливалась полностью. Это было обусловлено неспособностью клеток в полной мере повысить эффективность секреторных процессов, а именно, осуществить перестройку митохондриального аппарата.

При исследовании пучковой зоны нарушений развития выявлено не было. В наружной части зоны отмечались очаговые кровоизлияния, гибель клеток и репаративные процессы. Тем не менее, продукция глюкокортикоидов была повышена, что достигалось за счет усиления секреторных процессов в более глубоких слоях зоны путем увеличения числа митохондрий в клетках и их функциональной активности. Регенерация ткани после трофических расстройств и гибели клеток происходила при увеличении числа Oct4- и Shh-экспрессирующих клеток, формирующих вне участков регенерации пул для поддержания тканевого гомеостаза зоны. Воздействие ДДТ нарушало экспрессию антипролиферативного фактора PRH, и торможение пролиферации после завершения роста органа достигалось за счет снижения экспрессии Oct4 и Shh, а также ингибирования канонического Wnt-сигналинга, то есть за счет уменьшения резервного пула клеток, необходимых для регенерации, что может снижать реактивный потенциал пучковой зоны.

Наиболее сильно дисморфогенетический эффект ДДТ был выражен в сетчатой зоне. Ее развитие отличалось более медленными темпами. Механизмы дисморфогенетического действия ДДТ заключались в изменении экспрессии транскрипционных факторов PRH, Oct4, лиганда Shh и активации канонического Wnt-сигналинга. Однако исследование секреторного аппарата клеток показало, что его развитие даже опережало возрастную норму в пубертатном периоде, что вероятно, является компенсаторным изменением, обусловленным гипоплазией сетчатой зоны.

*Заключение.* Установлено, что в нарушении продукции минералокортикоидов и половых стероидов надпочечниками дисморфогенетические механизмы действия эндокринного дисраптора ДДТ играли значительно большую роль, нежели нарушения секреторной функции клеток. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о способности эндокринных дисрапторов нарушать морфогенетические процессы наряду с секреторными и обуславливать развитие эндокринопатий именно таким путем. Эти данные позволяют дополнить существующие определения эндокринных

дисрапторов как экзогенных веществ, которые нарушают развитие эндокринных желез, а также синтез, выделение, транспорт, метаболизм, связывание и выведение эндогенных гормонов, ответственных за гомеостаз, репродукцию и развитие.

## **ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ЧЕЛОВЕКА**

***Яковлева О.Г.***

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург,*

*[iem@iemspb.ru](mailto:iem@iemspb.ru)*

## **MAST CELLS IN HUMAN ATHEROSCLEROTIC LESIONS**

***Yakovleva O.G.***

*Institute of experimental medicine, Saint-Petersburg*

*Введение.* В настоящее время известно, что приоритет в развитии атеросклероза принадлежит иммунному воспалению (Нагорнев В.А. и соавт., 2009; Пигаревский П.В. и соавт., 2019 г.), однако исследований, которые бы отражали роль тучных клеток в атерогенезе очень мало, а в отношении нестабильных атеросклеротических бляшек такие исследования вообще отсутствуют.

*Цель исследования* – с помощью сравнительного иммуногистохимического исследования определить содержание тучных клеток в интиме нормальной аорты и коронарных артерий, а также в динамике атерогенеза в стабильных и нестабильных атеросклеротических поражениях.

*Материалы и методы.* Были исследованы 35 аутопсий нормальных и пораженных атеросклерозом сегментов аорты и коронарных артерий, взятых в короткие сроки у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, погибших от ИБС. На первом этапе работы с помощью традиционных гистологических методов и окраски препаратов OilRedO осуществлена верификация типов атеросклеротических поражений с целью отбора нестабильных, обладающих признаками прогрессирующего роста. Для иммуноцитохимической идентификации использовались моноклональные антитела, направленные против триптазы и химазы тучных клеток. Полученные препараты исследовали в световом микроскопе «Leica» DM 2500. Подсчеты произведены без морфометрической сетки в десяти полях зрения при увеличении  $\times 600$  под микроскопом OlympusCX41 (Япония).

*Результаты и обсуждение.* Клетки в интима аорты содержали триптазу, а средняя доля химазосодержащих тучных клеток от общего количества тучных клеток составляла около 35 % в каждом типе поражения. Экспрессия химазы очень индивидуальна, однако нет взаимосвязи между химаза-положительным и химаза-отрицательным фенотипом тучных клеток и тяжестью поражения. В нашем исследовании стабильные атеросклеротические бляшки содержали в 5 раз меньше тучных клеток, чем нормальная интима и в 2 раза меньше тучных клеток, чем липидные пятна. В некротизированных липидных ядрах нестабильных бляшек тучные клетки выявлялись в незначительном количестве.

Несмотря на то, что количество тучных клеток в стабильных атеросклеротических бляшках значительно ниже, чем других провоспалительных клеток, анализ их регионального распределения выявил очень неравномерную картину в разных частях бляшки. Так, уязвимые плечевые области содержали самую высокую плотность распределения тучных клеток среди всех областей бляшки, что убедительно свидетельствует о потенциальной роли тучных клеток в поздних стадиях атерогенеза.

При исследовании атеросклеротических поражений коронарных артерий было отмечено значительное увеличение количества тучных клеток в нестабильных бляшках по сравнению с аортой. В плечевых областях нестабильных атеросклеротических бляшек обнаружена дегрануляция тучных клеток, являющаяся признаком их активации. Доля активированных тучных клеток была значительно выше (в 30 раз) в области плеч, чем в нормальной интима, что может свидетельствовать об активном участии тучных клеток в дестабилизации бляшек. Так, известно, что химаза гранул тучных клеток может индуцировать апоптоз гладкомышечных клеток, а также ингибировать синтез коллагена, что, в свою очередь, ведет к истончению фиброзной покрышки и повышенному риску ее разрыва с последующим возникновением фатальных сердечно-сосудистых событий.

*Заключение.* Таким образом, на основании сравнительного иммуногистохимического исследования выяснилось, что тучные клетки, обладающие воспалительными свойствами, присутствуют в сосудистой стенке на различных стадиях атерогенеза. Морфометрический анализ показал, что наибольшее количество тучных клеток содержится в плечевых областях стабильных атеросклеротических поражений, а увеличение доли дегранулировавшихся тучных клеток в атеросклеротическом поражении может рассматриваться, как показатель нестабильности бляшки.

**НЕКОТОРЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ  
НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И МЕТАСТАЗОВ В  
ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ**

**Яценко И.В., Борбат А.М.**

*МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва,*

*[inna.yatsenko@bk.ru](mailto:inna.yatsenko@bk.ru)*

**SOME METHODOLOGICAL ASPECTS OF THE USE OF NEURAL NETWORKS  
IN THE MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF BREAST NEOPLASMS AND  
METASTASES IN THE LYMPH NODES**

**Yatsenko I.V., Borbat A. M.**

*Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,*

*Moscow*

*Введение.* В настоящее время в различных отраслях медицины, в том числе и в патологической анатомии, набирают популярность цифровые технологии и изучаются возможности компьютерного зрения. Сверточная нейронная сеть (CNN) является одним из наиболее популярных алгоритмов для анализа материала в глубоком обучении вообще, и в медицине в частности. Модели учатся непосредственно на изображениях, используя шаблоны для классификации и устраняя потребность в ручном извлечении признаков. Одним из существенных лимитирующих факторов для развития технологий нейросетевого анализа в микроскопической диагностике является необходимость учебных наборов данных, для создания которых требуются опытные, квалифицированные морфологи. В связи с этим, определенный интерес представляет формирование новых датасетов с использованием уже обученной нейросети.

*Цель* – сравнить качество обучения нейросетевой модели в зависимости от разных способов формирования набора данных, подготовленных с использованием исходной модели на примере опухолей молочной железы и метастазов в лимфатические узлы.

*Материалы и методы.* В работе были использованы ранее опубликованный набор данных с различными патологическими процессами молочных желез (104 случая, 23 тыс. изображений), а также 57 новых случаев для расширения набора данных и 50 новых тестовых случаев. Классификационные группы: неспецифический инвазивный дифференцированный рак, неспецифический инвазивный низкодифференцированный рак,

дольковый инвазивный рак, неинвазивная протоковая карцинома, фиброаденома, фиброзно-кистозные изменения, папиллома и фон.

Исходная модель лимфатических узлов включала 57 микропрепаратов (6 случаев, 81 тыс. изображений), 72 дополнительных микропрепарата для расширения набора данных и 82 дополнительных микропрепарата со 151 лимфатическим узлом для тестирования моделей. Изначально нейронная сеть была обучена с использованием опубликованного набора данных и применена к новым случаям на основе полученных квадратов  $300 \times 300$  пикселей. Два вида полученных квадратов были использованы для дальнейших шагов. Квадраты с точными, однозначными результатами, с вероятностью классификации 80% и более (всего 46 тыс. квадратов для молочной железы и 187 тыс. квадратов для лимфатических узлов), а также неоднозначные, сомнительные области, которые включали две конкурирующие категории, каждая с вероятностью не менее 40% (всего 28 тыс. квадратов для молочной железы и 88 тыс. квадратов для лимфатических узлов). Третья группа представляла собой сводку из двух групп (всего 50 тыс. квадратов для молочной железы и 168 тыс. для лимфатических узлов). Группы по молочной железе были добавлены в опубликованный набор данных. На основе расширенных наборов данных были обучены и протестированы три новые модели с тестовыми примерами. Результаты анализа оценивал патологоанатом.

*Результаты.* Диагностика патологических состояний в молочной железе: Наилучший результат показала модель, обученная на материале 40+80%. Совпадение по диагностическим категориям составляло 27 из 50, (54%), по категории злокачественный/доброкачественный процесс: 48 из 50, (96%). По отсечению 40% и 80% получились следующие значения: по категориям – 54% и 50%, по злокачественный/доброкачественный процесс – 92% и 86%.

Диагностика метастазов в лимфатических узлах. Наилучший результат показала модель, обученная на материале 80% – чувствительность 100%, специфичность 67%. Модели 40% и 40+80% – чувствительность 100% и 100%, специфичность 51% и 33%, соответственно.

*Заключение.* Изначально была сформулирована и, по предварительным данным, принята гипотеза о том, что наполнение набора данных неоднозначными случаями должно улучшить обучение модели. По результатам данного исследования гипотеза подтвердилась для первичных поражений молочной железы, но не нашла подтверждения при диагностике метастазов в лимфатические узлы, где ключевым фактором оказался объем материала для обучения модели.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПАТОМОРФОЛОГИИ  
ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ГАСТРОПАТИИ**

**Яшин С.С.**

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»,*

*[s.s.yashin@samsmu.ru](mailto:s.s.yashin@samsmu.ru)*

**ACTUAL ASPECTS OF PATHOGENESIS AND PATHOMORPHOLOGY OF  
PORTAL HYPERTENSIVE GASTROPATHY**

**Yashin S.S.**

*Samara State Medical University*

*Введение.* Под портальной гипертензивной гастропатией (ПГГ) в настоящее время понимают совокупность морфологических изменений и соответствующей им эндоскопической картины, возникающих в слизистой оболочке желудка (СОЖ) при портальной гипертензии любого генеза. По данным разных авторов распространенность ПГГ у пациентов с портальной гипертензией составляет до 80-98% (Tiwari et al., 2021), что превышает частоту встречаемости всех прочих проявлений портальной гипертензии.

*Цель работы* – формирование концепции патогенеза портальной гипертензивной гастропатии с учетом патоморфологической картины.

*Материалы и методы.* Поиск литературы проводился через PubMed. Используются статьи, включающие наиболее важные, перспективные и современные результаты исследований патогенеза портальной гипертензивной гастропатии.

*Результаты.* Высокое сосудистое сопротивление в системе воротной вены достигается за счет уменьшения общей площади функционирующих портальных сосудов, что компенсируется активацией порто-кавальных анастомозов. С другой стороны, диффузная вазодилатация обеспечивает развитие гиперкинетического типа кровообращения, что приводит к увеличению объема крови, способствует активации волюморцепторов и ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем. Системная вазодилатация во многом объясняется активацией индуцибельных синтаз оксида азота, эндотелина, сосудистого эндотелиального фактора роста, что в слизистой оболочке желудка приводит к нарушениям микроциркуляции в виде венозного застоя, тромбоза, внутрислизистых кровоизлияний, отека. Роль желудочной секреции в патогенезе ПГГ остается весьма спорной. Ряд авторов указывает на гиперсекрецию желудочного сока вследствие нарушения местной гуморальной регуляции на ранних

стадиях ПГГ как фактор повреждения СОЖ, что не может не вызывать сомнений. Независимо от уровня желудочной секреции, эрозивно-деструктивные процессы в слизистой оболочке желудка не являются определяющими для ПГГ, напротив – типичными являются атрофические изменения.

Основным механизмом развития морфологических изменений в СОЖ при ПГГ следует считать апоптоз. Имеются исследования, показывающие, что нитринирование MAP-киназы ERK2 приводит к резкому снижению ее активности. ERK2 индуцирует транскрипцию генов-факторов транскрипции, обеспечивающих пролиферацию клеток, участвует в гипоксия-независимой активации HIF, а также участвует в фосфорилировании p53. Роль p53 в патогенезе гастропатии представляется особенной: на фоне гипоксии в условиях высокой концентрации оксида азота активация p53 ингибирует синтазы оксида азота, уменьшая степень гипердинамики кровотока в СОЖ, сохраняя ее в мышечной и адвентициальной оболочках желудка; с другой стороны, активация p53 индуцирует увеличение экспрессии p53-регулируемого модулятора апоптоза. В условиях ингибирования ERK2 и высокого уровня p53 с наибольшей вероятностью либо подвергаются апоптозу, либо переходят в G0 фазу.

Гистологическая характеристика СОЖ при ПГГ в настоящее время изучена недостаточно. В большинстве исследований, включающих в себя описание патогистологической картины при ПГГ, использовались материалы исключительно гастробиопсий, без возможности оценить состояние сосудистой сети подслизистого и мышечного слоев желудка.

Состояние сосудистой сети слизистой оболочки желудка исследовано в нескольких работах, причем авторы утверждают, что инфицирование НР значительно не влияло на морфометрические параметры слизистой оболочки желудка у пациентов с ПГГ (Ковалева О.И. и др., 2010), при чем зафиксировано уменьшение среднего размера, но увеличение количества сосудов в слизистой оболочке тела желудка у пациентов с ПГГ по сравнению с контрольной группой, что авторами объясняется с позиций усиления неоангионеаза.

Эти экспериментальные данные подтверждают теоретические выкладки о расширении сосудов подслизистой и мышечной оболочек, что обусловлено высокой активностью p53, ингибирующего активность iNOS, и, соответственно препятствующего дилатации и гипертрофии эндотелия сосудов СОЖ и, с другой стороны, усиленный синтез VEGF. Экстравазация эритроцитов описывается многими авторами, начиная с самых первых исследований ПГГ, и является единственным бесспорным признаком гастропатии.

*Заключение.* Патогенез ПГГ представляется сложным и многоступенчатым. Целесообразно выделить две основных стадии: 1 стадия – сосудистая, связанная непосредственно с гипертензией – развитие венозного застоя, ишемии и гипоксии СОЖ, отека и гипертрофии эндотелия; 2 стадия – клеточная, проявляющаяся в активации цитокинов и приводящая к апоптозу.

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ  
КОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМЕ УЗЛОВОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Куликов С.В., Шорманов И.С., Соловьев А.С.*

*ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, [www.ysmu.ru](http://www.ysmu.ru)*

**STRUCTURAL CHANGES OF THE BLADDER IN COMPENSATED FORM OF  
NODULAR PROSTATE HYPERPLASIA**

*Kulikov S.V., Shormanov I.S., Soloviev A.S.*

*Yaroslavl State Medical University*

*Введение.* Гиперплазия предстательной железы (ГПЖ), развивающаяся у пожилых мужчин, вызывает инфравезикальную обструкцию и приводит к структурным изменениям мочевого пузыря. При этом механизмы морфогенеза, лежащие в основе компенсаторных реакций при ГПЖ, сочетаясь с возрастной инволюцией, остаются полностью не раскрытыми.

*Цель исследования* заключаются в изучении особенностей структурной перестройки мочевого пузыря и его сосудистой системы у лиц пожилого возраста при ГПЖ.

*Материал и методы.* Был исследован аутопсийный материал от 25 мужчин 60-80 лет, не имевших урологической патологии и от 25 мужчин того же возраста с ГПЖ без признаков декомпенсации мочевого пузыря. Контроль - 10 мужчин в возрасте 20-30 лет, погибших в результате травм. В работе использован комплекс гистологических, морфометрических, иммуногистохимических и статистических методик.

*Результаты и обсуждение.* При ГПЖ детрузор мочевого пузыря подвергается выраженной очаговой гипертрофии на фоне предсуществующих атрофически-склеротических, нейродегенеративных, проявляющихся снижением экспрессии S100, а также ангиосклеротических изменений. При развитии локальной гипертрофии детрузора, в условиях ишемии мочевого пузыря, связанной с ангиосклерозом, обнаруживается целый комплекс регуляторных миогенных образований в артериях этого органа. Они определяют

транспорт крови к участкам детрузора, оказавшихся в состоянии функционального перенапряжения, в ущерб участкам, подвергшимся ранее атрофии и склерозу. В венах мочевого пузыря при ГПЖ также появляются структуры, способные к регуляции органной гемодинамики в виде мышечных «муфт», мышечных валиков и клапанов, предотвращающих развитие венозного застоя.

*Заключение.* В условиях инфравезикальной обструкции в детрузоре развивается компенсаторная гипертрофия, а в артериальном и венозном бассейнах - комплекс миогенных образований. Они способны регулировать гемодинамику в пользу функционально активных участков детрузора, в ущерб областям, подвергшимся в ходе возрастной инволюции атрофически-склеротическим процессам, являющимся следствием склероза и гиалиноза артерий.

## СОДЕРЖАНИЕ

Номер п/п	Все авторы	Название тезисов/доклада	Стр.
1	Абрамкин Э.Э., Макаров И.Ю., Меньщикова Н.В.	ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В КАЧЕСТВЕ СОПРОВОЖДЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ	3
2	Абышев А.А., Надеев А.П.	МОРФОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА В ПЕЧЕНИ У МЫШЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД	5
3	Авагимян А.А.	ТРИМЕТАЗИДИН КАК МОДИФИКАТОР АС-РЕЖИМОМ ХИМИОТЕРАПИИ ИНДУЦИРОВАННОЙ АЛЬТЕРАЦИИ МИОКАРДА	7
4	Аверкин Н.С.	СВЯЗЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ С ФАКТОРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА	8
5	Алексеева А.И., Халанский А.С., Дрозд С.Ф., Осипова Н.С., Косырева А.М., Павлова Г.В.	ДОКСОРУБИЦИН ПОВЫШАЕТ ЭКСПРЕССИЮ МАРКЕРОВ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЕ 101/8	10
6	Аминова Г.Г., Мхитаров В.А.	РАКОВЫЕ КЛЕТКИ И ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ПОДМЫШЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	12
7	Арешидзе Д.А., Кириллов Ю.А., Макарецва Л.А., Чернов И.А., Штемплевская Е.В.	ОСОБЕННОСТИ ИНФОРМАЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ ЛАБОРАТОРНЫХ И МЕЛКИХ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ И ПЕРИОДЕ ВЫРАЖЕННЫХ СТАРЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ	14
8	Артемьева К.А., Гоуфман Е.И., Тихонова Н.Б., Степанова И.И., Мнихович М.В., Пономаренко Е.А.	УРОВЕНЬ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФРАГМЕНТОВ IGG КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	15
9	Афанасьев М. А., Чумаченко П.В., Иванова А. Г., Постнов А. Ю.	ПЛОТНОСТЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ VASA VASORUM В СТЕНКЕ ГРУДНОЙ АОРТЫ И РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЕЕ СТЕНКИ В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ АНЕВРИЗМЫ	18
10	Бабиченко И.И., Ивина А.А.	МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАЧАЛЬНЫХ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА	20
11	Бабкина А.В., Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Долгатова Е.С., Корсиков Н.А., Крючкова Н.Г., Гулдаева З.Н., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А.	МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК КЛАРА ТЕРМИНАЛЬНЫХ БРОНХИОЛ КРЫС ВИСТАР ПРИ ОСТРОЙ ОДНОКРАТНОЙ ГЛУБОКОЙ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ	22
12	Берченко Г.Н., Федосова Н. В.	ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ НЕЙРОННОЙ СЕТИ В ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОСАРКОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ	24
13	Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Долгатова Е.С., Корсиков Н.А., Крючкова Н.Г., Гулдаева З.Н., Бабкина А.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А.	МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НУКЛЕОЛЯРНОГО АППАРАТА ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС ВИСТАР ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОДНОКРАТНОЙ ГЛУБОКОЙ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ И В ГИПОТЕРМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ	26
14	Борхунова Е.Н., Ярыгина Е.И., Довгий А.И.	ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАЦИИ РАНЫ КОЖИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ СЕКРЕТОМА СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК (ЦИТОКИНОВ)	28
15	Булавинцева Т.С., Юшков Б.Г., Данилова И.Г	СООТНОШЕНИЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА ИНСУЛИН-СИНТЕЗИРУЮЩИХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ	30
16	Буян М.И., Андрианова Н.В., Попков В.А., Буян А.И.,	ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ДЕАЦЕТИЛАЗ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ КАК МЕХАНИЗМ	33

	Бабенко В.А., Зоров Д.Б., Плотников Е.Ю.	АКТИВАЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК ПОЧКИ	
17	Бычков В.Г., Вихарева Л.В., Чернов И.А., Урузбаев Р.М., Хадиева Е.Д., Лазарев С.Д.	СОСТОЯНИЕ РЕПЛИКАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ЭКОНИШ <i>OPISTHORCHIS FELINEUS</i> И ДИСТАНТНЫЙ ЭФФЕКТ ПАРАЗИТОВ	35
18	Вандышева Р.А., Михалева Л.М.	ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗУБЧАТЫХ ПОРАЖЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ	37
19	Виноградов А.В., Сазонов С.В.	СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО, ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА	39
20	Воробьева Н.Н., Самойлова С.И.	ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОМ РЕФЕРЕНС-ЦЕНТРЕ	41
21	Гореликов П.Л.	РОЛЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСОВ В КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМАХ СИМПАТИЧЕСКОГО ГАНГЛИЯ	43
22	Григорова А.Н., Диденко М.О., Пашнева Е.И., Диденко Н.Н.	ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО РУБЦА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГЕЛЯ «КОНТРАКТУБЕКС»	45
23	Григорова А.Н., Диденко М.О., Пашнева Е.И., Диденко Н.Н.	ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ КАРТИНА СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ ПРИ НДСТ	47
24	Гулдаева З.Н., Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Долгатова Е.С., Корсиков Н.А., Крючкова Н.Г., Бабкина А.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А.	ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕГКИХ КРЫС ВИСТАР ПРИ АДАПТИВНЫХ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОДНОКРАТНОЙ ГЛУБОКОЙ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ	49
25	Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г., Маслов Н.В.	ОЦЕНКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ РИСКОВ НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННОЙ МЕСТНОСТИ	51
26	Гуров А.В., Бахтин А.А., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В.	РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ БАРАБАННОЙ ПЕРЕПОНКИ В ЭСКПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ, ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА	53
27	Деев Р.В., Асауленко З.П., Емелин А.М., Кабоев Ф.Т., Студеникина Е. Д., Абдрахманов А.В., Шидловская Е.И.	ГИСТОГЕНЕЗ И РЕГЕНЕРАЦИЯ ПРИ РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ (НА ПРИМЕРЕ COVID-19)	56
28	Демяшкин Г.А.	МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭМБРИОНОВ – ПОТОМСТВА САМЦОВ, ОБЛУЧЕННЫХ ЭЛЕКТРОНАМИ ДОЗОЙ 2 ГРЕЯ И ПРИМЕНЕНИЯ LP-PRP	58
29	Демяшкин Г.А., Болдырев Д.В., Щекин В.И.	МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ЯИЧЕК ПАЦИЕНТОВ С COVID-19	59
30	Демяшкин Г.А., Бондаренко Ф.Н.	ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ КАЛЛИКРЕИНА ПРИ АМЕЛОБЛАСТОМЕ	60
31	Демяшкин Г.А., Горохов К.Р.	МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА ДЕТЕЙ С COVID-19	61
32	Джалилова Д.Ш., Косырева А.М., Лохонина А.В., Цветков И.С., Шелков А.Ю., Золотова Н.А., Макарова О.В.	МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАКРОФАГОВ У ВЫСОКОУСТОЙЧИВЫХ И НИЗКОУСТОЙЧИВЫХ К ГИПОКСИИ КРЫС ВИСТАР	62
33	Джалилова Д.Ш., Косырева А.М., Макарова О.В.	ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ И УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ У САМЦОВ КРЫС ВИСТАР	64
34	Долгатов А.Ю., Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатова Е.С., Корсиков Н.А., Крючкова Н.Г., Гулдаева З.Н., Бабкина А.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А.	ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛОИДНОСТИ ЯДЕР КЛЕТОК ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОДНОКРАТНОЙ ГЛУБОКОЙ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ	66
35	Долгатова Е.С., Бобров И.П., Черданцева Т.М.,	ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОДСЧЕТА ЧИСЛА В-ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЕ РАКА ПОЧКИ	68

	Долгатов А.Ю., Лепилов А.В., Климачев В.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А.		
36	Долгатова Е.С., Долгатов А.Ю., Бобров И.П., Лепилов А.В., Корсиков Н.А., Крючкова Н.Г., Гулдаева З.Н., Бабкина А.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А.	ПЛОИДОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЯДЕР ГЕПАТОЦИТОВ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРЕДЫ ОХЛАЖДЕНИЯ	70
37	Дубовая Т.К., Гуров А.В., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В.	МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕБНЫХ МИНДАЛИН В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ	72
38	Ельчанинов А.В.	РОЛЬ МАКРОФАГОВ В РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ	74
39	Ерофеева Л.М., Мнихович М.В.	ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОЦИТАРНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	75
40	Золотова Н.А., Джалилова Д.Ш., Цветков И.С., Мхитаров В.А., Михайлова Л.П., Макарова О.В.	ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ У МЫШЕЙ ПРИ ХОЛОДОВОМ СТРЕССЕ	78
41	Кириллов Ю.А., Макарцева Л.А., Козлова М.А., Арешидзе Д.А., Чернов И.А., Штемплевская Е.В.	СУТОЧНАЯ ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ МИКРОМОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР В ВОЗРАСТЕ 6 МЕСЯЦЕВ	80
42	Климачев И.В., Бобров И.П., Черданцева Т.М., Мяделец М.Н., Климачев В.В., Лепилов А.В., Долгатова Е.С., Долгатов А.Ю., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А.	ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СОДЕРЖАНИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЕ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЧКИ	82
43	Ковалев А.В., Сморгчов М.М., Миронов В.А.	ОЦЕНКА РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ТКАНЕВЫХ СФЕРОИДОВ ИЗ КЛЕТОК НАДКОСТНИЦЫ НА <i>IN VIVO</i> МОДЕЛИ ДЕФЕКТА КОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТЕГРИРОВАННОГО С ТЕЛОМ БИОРЕАКТОРА	84
44	Кожухарь В.Г., Лукаш Ю.С., Скворцова М.Ю.	БАЗАЛЬНЫЕ МЕМБРАНЫ НА РАННИХ СТАДИЯХ ОРГАНОГЕНЕЗА ГОНАДЫ ЧЕЛОВЕКА	86
45	Козлова М.А., Кириллов Ю.А., Арешидзе Д.А., Макарцева Л.А., Чернов И.А., Штемплевская Е.В.	ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И ЦИРКАДНОЙ РИТМИКИ МИКРОМОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПЕЧЕНИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЭТАНОЛА В РАЗЛИЧНЫХ СВЕТОВЫХ РЕЖИМАХ	88
46	Колос Е. А., Коржевский Д. Э.   Kolos E. A., Korzhevskii D. E.	A STUDY OF RAT DORSAL ROOT GANGLION GLIAL CELLS USING IMMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION OF GLUTAMINE SYNTHETASE	89
47	Колударова Е.М., Тучик Е.С.	ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ГИСТОАРХИТЕКТониКИ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА	91
48	Кондакова Е.А., Богданова В.А.	НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОРМАЛЬНОГО ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ НЕЛЬМЫ, <i>STENODUS</i> <i>LEUCICHTHYS NELMA</i> (TELEOSTEI).	93
49	Кондашевская М.В.	ГИПОКСИЯ ПРИ COVID-19 И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ (МИНИ ОБЗОР)	95
50	Кондашевская М.В., Никольская К.А., Толченникова В.В.	НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ ОТВЕТ ОРГАНИЗМА МЫШЕЙ F1 (C57BL/6 X DBA/2) НА НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СТИМУЛЫ ПРИ ГИППОКАМПЭКТОМИИ	97
51	Кондратенко А.А., Глушаков Р.И., Семенычев П.М.	ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРОЛИКОВ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ	99
52	Корсиков Н.А., Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Долгатова Е.С., Крючкова Н.Г., Гулдаева З.Н., Бабкина А.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А.	МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУЧНЫХ КЛЕТОК СЕРДЦА КРЫС ВИСТАР ПРИ ОДНОКРАТНОЙ ГЛУБОКОЙ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ	101

53	Косырева А.М., Макарова О.В.	ПОЛОВЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ЛПС-ИНДУЦИРОВАННОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА	103
54	Краснов М.С., Шайхалиев А.И., Ямскова В.П., Сидорский Е.В., Лозинский В.И.	ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО БИОПОЛИМЕРНОГО МАТЕРИАЛА, СОДЕРЖАЩЕГО БЕЛКОВО-ПЕПТИДНЫЙ КОМПЛЕКС ИЗ СЫВОРОТКИ КРОВИ, ДЛЯ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ	106
55	Крючкова Н.Г., Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Долгатова Е.С., Корсиков Н.А., Гулдаева З.Н., Бабкина А.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А.	ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЯДЕРНОГО ХРОМАТИНА КЛЕТОК ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИПОТЕРМИИ	108
56	Куделькина В.В., Макарова О.В., Цветков И.С., Косырева А.М.	КАРДИО- И ГЕПАТО-ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗ ДОКСОРУБИЦИНА И PLGA-ДОКСОРУБИЦИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ	110
57	Куделькина В.В., Халанский А.С., Косырева А.М., Максименко О.О., Осипова Н.С., Гельперина С.Э.	ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАНОФОРМ ДОКСОРУБИЦИНА И ЛОПЕРАМИДА ПРОТИВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ	112
58	Кудрявцев Г.Ю., Бабиченко И.И.	ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ KI-67, P53, NOTCH1 И NANOG В КЛЕТКАХ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	114
59	Куликов С.В., Яльцев А.В., Углова П.Е.	РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ВЕНОЗНОГО РУСЛА ПИЩЕВОДА В УСЛОВИЯХ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	116
60	Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Чернов И.А., Нашкова Л.Е.	РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ НА ФОНЕ СУПЕРИНВАЗИОННОГО ОПИСТОРХОЗА	117
61	Лепилов А.В., Бобров И.П., Гулдаева З.Н., Долгатов А.Ю., Долгатова Е.С., Корсиков Н.А., Крючкова Н.Г., Бабкина А.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А.	РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ПРОЦЕССАХ АДАПТАЦИИ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ К МНОГОКРАТНОЙ ГЛУБОКОЙ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ	119
62	Мавликеев М.О., Чернова О.Н., Плотников М.В., Газизов И.М., Максимов А.В., Киясова А.П., Деев Р.В.	МИОДИСТРОФИЧЕСКИЕ И РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТОЙ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	122
63	Малинина И.Е., Мустафин А.Г., Комаров О.С.	ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕВРОЦИТОВ LOCUS COERULEUS И SUBSTANTIA NIGRA НА РАННИХ И ПОЗДНИХ СРОКАХ ЭКСПЕРИМЕНТА В УСЛОВИЯХ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ ТКАНИ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ.	124
64	Масленкина К.С., Михалева Л.М.	ПАТОМОРФОЛИГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП ДИСПЛАЗИИ ПРИ ПИЩЕВОДЕ БАРРЕТТА И ЦИЛИНДРОКЛЕТОЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА	126
65	Матвейчук И.В., Розанов В.В.	МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ	128
66	Матвейчук И.В., Краснов В.В., Грибунов Ю.П.	СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ И СТАНДАРТИЗАЦИИ УСЛОВИЙ СОХРАНЕНИЯ, ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ АНАТОМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	131
67	Мидибер К.Ю., Михалева Л.М.	НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАКА ЖЕЛУДКА ДИФФУЗНОГО ТИПА	133
68	Мишнев О.Д., Гринберг Л.М., Зайратьянц О.В.	АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОЛОГИИ СЕПСИСА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	134
69	Мнихович М.В., Безуглова Т.В., Романов А.В., Русина Е.В., Снегур С.В., Павлова Ю.Г.	КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ	137

		ОПЕРАЦИЙ НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ	
70	Мнихович М.В., Безуглова Т.В., Романов А.В., Снегур С.В., Павлова Ю.Г.	ОПУХОЛЕВОЕ ПОЧКОВАНИЕ, КАК ОТРАЖЕНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ (НА ПРИМЕРЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)	140
71	Моисеенко Т.И., Непомнящая Е.М., Корниенко С.В., Адамян М.Л.	КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ	142
72	Мотолянец П.М., Тишурова Т.В., Юдина О.А.	СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОДИФИКАЦИЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ	142
73	Мохаммади М.Т., Пашкевич Л.А., Лукашевич А.А.	МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ РЕВИЗИОННОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА	146
74	Мяделец М.Н., Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев И.В., Климачев В.В., Лепилов А.В., Долгатова Е.С., Долгатов А.Ю., Лушников Е.Л., Бакарев М.А.	ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ ЯДРЫШКОВОГО ПРОТЕИНА НУКЛЕОФОЗМИНА/B23 В ПРОГНОЗЕ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЧКИ	149
75	Надеев А.П., Карпов М.А., Жукова В.А.	ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ В НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПЛОДОВ И ДЕТЕЙ В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ГОРОДЕ НОВОСИБИРСКЕ	151
76	Новикова Т.О., Борбат А.М.	ОПЫТ РАБОТЫ ПО ПОДГОТОВКЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БАЗ ДАННЫХ ЦИФРОВЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ	153
77	Новикова Т.О., Борбат А.М.	“ПОЧЕМУ Я НЕ ПАТОЛОГОАНАТОМ”: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО АНКЕТИРОВАНИЯ ОРДИНАТОРОВ ПЕРВОГО ГОДА И ВЫЯВЛЕННЫЕ СВЯЗИ С ВЫБРАННОЙ СПЕЦИАЛИЗАЦИЕЙ	155
78	Носова О.И., Яшин К.С., Медяник И.А., Попов А.В., Семьянов А.В.	ИСПОЛЬЗОВАНИЕ GFAP В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК ГЛИОМЫ	157
79	Одилов А.А.	ДИФфузное альвеолярное повреждение и уровень вирусной нагрузки SARS-COV-2 в легких у пациентов с COVID-19	159
80	Ожиганова И.Н., Деев Р.В.	КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ 2020 ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ	160
81	Олейникова Н.А.	ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ В КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ	163
82	Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Волкова С.В.	ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОЕ БЕСПЛОДИЕ: ТАЙНА ЗА СЕМЬЮ ПЕЧАТЯМИ	165
83	Паринов Д. А., Васильев А. В., Бадалян К.Ю., Мартиросова А.Ю.	ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СВОБОДНЫХ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ АУТОТРАНСПЛАНТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ОБЛАСТИ БУГРА И ТВЕРДОГО НЕБА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ	167
84	Пахомова Е.А.	МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНЕВЫХ СФЕРОИДАХ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПРЕДСТАВЛЕНИЯ (FRER)	169
85	Пацап О.И., Михалева Л.М., Давыдов А.И.	АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКА: ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	171
86	Перепелица С.А., Голубев А.М., Смердова Е.Ф.	МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ	174
87	Петрова Е.С., Колос Е.А., Исаева Е.Н.	РАЗВИТИЕ НЕЙРАЛЬНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И МСК КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В ПОВРЕЖДЕННЫЙ ПЕРИФЕРЧЕСКИЙ НЕРВ	176

88	Пигаревский П.В., Мальцева С.В.	БЕЛОК S100 В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ У ЧЕЛОВЕКА	177
89	Пономаренко Е.А., Диатроптова М.А., Степанов А.А., Артемьева К.А., Шелков А.Ю.	СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК СПЕРМАТОГЕННОГО ЭПИТЕЛИЯ	179
90	Прощина А.Е., Кривова Ю.С., Харламова А.С., Отлыга Д.А., Гулимова В.И., Савельева Е.С., Юнеман О.А., Цветкова Е.Г., Сонин Г.А., Савельев С.В.	КОЛЛЕКЦИЯ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ЛАБОРАТОРИИ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ФГБНУ НИИ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА	181
91	Разенкова В.А.	ВЛИЯНИЕ СТАРЕНИЯ НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗЫ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ВИСТАР	182
92	Редько Н.А., Дробышев А.Ю., Деев Р.В., Бозо И.Я., Свиридов Е.Г.	ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОГО ДЕНТИННОГО МАТРИКСА УДАЛЕННОГО ЗУБА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	184
93	Синельников М.Е.	ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА ПРИ ЯТРОГЕННОМ ЛИМФОСТАЗЕ	186
94	Скакунов Я.И., Дробышев А.Ю., Редько Н.А.	ПРИМЕНЕНИЕ ЭМАЛЬМАТРИЧНЫХ ПРОТЕИНОВ ПРИ ПЕРФОРАЦИИ МЕМБРАНЫ ШНАЙДЕРА ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОТКРЫТОГО СИНУС-ЛИФТИНГА	188
95	Снегова В.А., Пигаревский П.В.	СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 В РАЗЛИЧНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ У ЧЕЛОВЕКА	191
96	Траль Т.Г., Толибова Г.Х.	МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ГРАВИДАРНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО	192
97	Украинец Р.В., Корнева Ю.С.	ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЭВОЛЮЦИИ КИСТЫ	194
98	Украинец Р.В., Корнева Ю.С.	ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МАРОФАГАЛЬНОГО КЛЕТОЧНОГО ЦЕНТРА В ОТНОШЕНИИ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА В ТКАНЯХ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ КИСТЫ В ПРОЦЕССЕ ЕЕ ЭВОЛЮЦИИ	197
99	Ульянова Е.П., Непомнящая Е.М., Сагакянц А.Б., Меньшенина А.П., Шульгина О.Г.	ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКА PGP В ФОРМИРОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ПРИ РАКОВЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ	199
100	Филатова Е.Б., Борбат А.М.	ВЛИЯНИЕ КЛАССИФИКАЦИОННЫХ ГРУПП НА ОБУЧЕНИЕ НЕЙРОСЕТИ И НЕЙРОСЕТЕВОЙ АНАЛИЗ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	201
101	Филимонова Г.Н., Мигалкин Н.С., Кирсанова А.Ю., Шутов Р.Б.	МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРААРТИКУЛЯРНОГО МЫШЕЧНОГО ФУТЛЯРА ПАЦИЕНТОВ С ДЕФОРМИРУЮЩИМ КОКСАРТРОЗОМ В СТАДИИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ	203
102	Халанский А.С., Алексеева А.И., Куделькина В.В.	КОЛЛЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И НЕЙРАЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ В НИИ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА (ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ)	205
103	Халикова Л.В., Шевлюк Н.Н., Хасанова И.Р.	МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТКАНЕЙ БОЛЬШОГО САЛЬНИКА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ НА ОСНОВЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	207
104	Халитова Ю.А.	АНАЛИЗ МИКРОБНОГО СПЕКТРА БИОПТАТОВ СТЕНКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ	209

105	Хомякова Т.И., Магомедова А.Д., Козловская Г.В., Хомяков Ю.Н.	ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛАКТОБАЦИЛЛ НА ПРОЦЕСС БАКТЕРИАЛЬНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ У МЫШЕЙ	211
106	Цветков И.С., Золотова Н.А., Косырева А.М., Джалилова Д.Ш., Куделькина В.В., Черников В.П., Мхитаров В.А., Михайлова Л.П., Соболева Н.И., Разживина В.А., Добрынина М.Т., Гельперина С.Э., Макарова О.В.	МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА И НАНОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ PLGA-ДОКСОРУБИЦИНА	213
107	Черняев А.Л., Самсонова М.В., Аверьянов А.В.	КИСТОЗНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ	215
108	Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Панова И.Е., Шамасева Т.Н.	ТУМОРИНФИЛЬТРИРУЮЩЕЕ КЛЕТОЧНОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ В МЕТАСТАЗИРУЮЩИХ МЕЛАНОМАХ ХОРИОИДЕИ	217
109	Шапошников А.В., Непомнящая Е.М.	ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ	219
110	Яглова Н.В.	НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЭНДОКРИННЫХ ДИСРАПТОРОВ: СЕКРЕТОРНЫЕ И МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ	221
111	Яковлева О.Г.	ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ЧЕЛОВЕКА	223
112	Яценко И.В., Борбат А.М.	НЕКОТОРЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И МЕТАСТАЗОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ	225
113	Яшин С.С.	СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПАТОМОРФОЛОГИИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ГАСТРОПАТИИ	227
114	Куликов С.В., Шорманов И.С., Соловьев А.С.	СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ КОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМЕ УЗЛОВОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	229



НИИ морфологии человека  
имени академика А.П. Авцына

📍 Москва, ул. Цюрупы, 3

☎ (499)120-80-65

🌐 [morfolhum.ru](http://morfolhum.ru)

✉ [morfolhum@mail.ru](mailto:morfolhum@mail.ru)

