

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА РАМН

№ 1/2012

**«Клиническая
и экспериментальная
морфология»**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель

ФГБУ «Научно-исследовательский
институт морфологии человека»
РАМН

117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Адрес редакции

117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Телефоны редакции:

+7 (499) 120-80-65

+7 (499) 129-51-33

e-mail: morfolhum@mail.ru

Издается с 2012 года

Тираж 500 экземпляров

© ФГБУ «Научно-исследовательский
институт морфологии человека» РАМН

Перепечатка и любое воспроизведение
материалов и иллюстраций в печатном
или электронном виде из журнала
«Клиническая и экспериментальная
морфология» допускается только
с письменного разрешения издателя

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ № ФС77-47183
от 2 ноября 2011 г.

ISSN 2226-5988

Главный редактор

член-корреспондент РАМН, профессор Л.В. Кактурский

Заместители главного редактора

профессор О.В. Зайратьянц

профессор О.В. Макарова

Ответственные секретари

д.б.н., профессор М.Н. Болтовская

к.м.н. М.В. Мнихович

Редакционная коллегия

Член-корр. РАМН *Н.М. Аничков*

Член-корр. РАМН *В.В. Банин*

Профессор *М.Н. Болтовская*

Д.б.н. *Г.Б. Большакова*

Д.м.н. *С.В. Буравков*

Акад. РАМН

Ю.И. Денисов-Никольский

Д.б.н. *М.В. Кондашевская*

Профессор *И.А. Казанцева*

Профессор *И.И. Марков*

Профессор *А.П. Милованов*

Д.м.н. *Л.П. Михайлова*

К.м.н. *В.А. Мхитаров*

Профессор *Н.П. Омеляненко*

Профессор *Ю.Г. Пархоменко*

Профессор *С.В. Савельев*

Академик РАМН *М.Р. Сапин*

Академик РАМН *Ю.Н. Соловьев*

Профессор *А.Б. Шехтер*

Профессор *А.Л. Черняев*

Профессор *В.В. Яглов*

Д.м.н. *Н.В. Яглова*

Редакционный совет

Н. Н. Булаева (США)

И.Н. Волощук (Москва)

Ю.И. Гуминский (Винница,
Украина)

А.Е. Доросевич (Смоленск)

Л.М. Ерофеева (Москва)

В.В. Климачев (Алтай)

А.В. Кононов (Омск)

М. Кочуков (США)

А.Э. Мационис (Ростов-на-Дону)

О.Д. Мишнев (Москва)

Л.М. Михалева (Москва)

Л.М. Непомнящих (Новосибирск)

Е.В. Новичков (Киров)

В.В. Новочадов (Волгоград)

А.Н. Романюк (Украина, Сумы)

М.Г. Рыбакова (Санкт-Петербург)

И.В. Твердохлеб (Днепропетровск,
Украина)

В.А. Туманский (Украина,
Запорожье)

М.Г. Узбеков (Москва)

Ю.И. Ухов (Рязань)

Л.В. Фомина (Винница, Украина)

Н.М. Хмельницкая
(Санкт-Петербург)

В.П. Черников (Москва)

В.Ф. Чехун (Украина, Киев)

И. Шварц (Тель-Авив, Израиль)

А.Н. Яцковский (Москва)

Научно-исследовательскому институту
морфологии человека РАМН – 50 лет

4

To 50 year anniversary of Reseach Institute
of Human Morphology

ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ EDITORIALS, LECTURES, LITERATURE REVIEWS

*Н.А. Старосветская, А.А. Степанов,
И.И. Степанова, С.В. Назимова, М.Н. Болтовская*
Исследование роли альфа2-микроглобулина
фертильности (гликоделина) в репродукции
человека

8

*N.A. Starosvetskaya, A.A. Stepanov, I.I. Stepanova,
S. V. Nazimova, M.N. Boltovskaya*
Investigation of the role of fertility
alpha2-microglobulin (glykodelin) in human
reproduction

*М.Р. Сапин, В.Е. Милуков, Е.Н. Долгов,
А.В. Богданов*
Современные представления о строении
и функциях надпочечников

14

M.R. Sapin, V.E. Miliukov, E.N. Dolgov, A.V. Bogdanov
Modern concepts on the structure and function of the
adrenal glands

КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ CLINICAL MORPHOLOGY

*Ю.Р. Зюзя, Ю.Г. Пархоменко, В.Н. Зимина,
Д.М. Флигиль*
Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции
легких – особенности морфологической
верификации и дифференциальной диагностики

21

Y.P. Ziuzia, Y.G. Parkhomenko, V.N. Zimina, D.M. Fligil
HIV-associated lungs infection:
special features of morphological verification
and differential diagnosis

И.В. Васин, В.А. Васин, М.В. Мнихович, С.В. Снегур
Многокомпонентная саркома легких на фоне
фиброзно-хондроматозной гамартомы
(клинико-морфологическое наблюдение)

26

I.V. Vasin, V.A. Vasin, M.V. Mnihovitch, S.V. Snegur
Multicomponent lung sarcoma associated with fibrous
cartilaginous hamartoma (clinical-morphological
observation)

Ю.Г. Пархоменко, Н.В. Мозгалёва
Пневмококковый сепсис на фоне гипоспленизма

29

Yu.G. Parkhomenko, N.V. Mozgaleva
Pneumococcal sepsis associated with hyposplenism

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ EXPERIMENTAL MORPHOLOGY

*О.В. Макарова, В.В. Нечай, Т.И. Хомякова,
А.М. Косырева*
Патоморфология экспериментального
постспленэктомического синдрома

31

*O.V. Makarova, V.V. Nechai, T.I. Khomyakova,
A.M. Kosyрева*
Pathomorphology of experimental postsplenectomy
syndrome

- А.В. Ельчанинов, Г.Б. Большакова, А.Г. Бабаева*
 Проллиферативная активность гепатоцитов
 регенерирующей печени плода крысы **35** *A.V. Elchaninov, G.B. Bolshakova, A.G. Babaeva*
 Proliferative activity of hepatocytes in the regenerating
 fetal rat liver
- Н.В. Еремин, М.В. Мнихович, В.Г. Мигляс,
 М.М. Тернов*
 Морфология кожной раны под влиянием
 низкоинтенсивного гелий-неонового лазерного
 излучения **38** *N.V. Eremin, M.V. Mnikhovich, V.G. Miglyas,
 M.M. Ternov*
 Effect of low-intensity He-Ne laser radiation
 on the morphology of wounded skin
- Б.В. Рубцов, Л.И. Кондакова, А.С. Халанский*
 Бимодальность цитотоксического действия
 доксорубина **44** *B.V. Rubtsov, L.I. Kondakova, A.S.Khalansky*
 Bi-modality of cytotoxic effect of doxorubicin
- Н.В. Яглова, В.В. Яглов*
 Ультраструктурные изменения в фолликулярных
 клетках щитовидной железы при воздействии
 липополисахарида **47** *N.V. Yaglova, V.V. Yaglov*
 Ultrastructural changes in follicular thyrocytes
 induced by lipopolysaccharide

ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ PROBLEMS OF MANAGEMENT OF ANATOMIC PATHOLOGY SERVICE

- О.В. Зайратьянц, Л.В. Кактурский*
 Основные правила формулировки клинических
 и патологоанатомических диагнозов
 в соответствии с требованиями МКБ-10 **54** *O.V.Zayratyants, L.V. Kakturskiy*
 Key rules of establishing of clinical and pathologic
 diagnosis according to ICD-10

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ MEDICAL HISTORY

- М.В. Мнихович, Л.В. Кактурский,
 Ю.И. Гуминский, Л.В. Фомина,
 С.В. Вернигородский, Н.А. Каминская, В.Г. Мигляс
 Н.И. Пирогов – гений земли русской* **60** *M.V. Mnikhovich, L.V. Kaktursky, Y.I. Huminski,
 L.V. Fomina, S.V. Vernigorodsky, N.A. Kaminska,
 V.G. Miglyas*
 N.I. Pirogov, the genius of the Russian Land

ХРОНИКА CHRONICLE

- Информация о Федеральном законе РФ от
 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны
 здоровья граждан в Российской Федерации» **70**
- Информация Российского общества
 патологоанатомов **77**

НАУЧНО- ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМУ ИНСТИТУТУ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА РАМН – 50 ЛЕТ

В 2011 г. исполнилось 50 лет со дня основания Института морфологии человека РАМН – головного учреждения РАМН по проблемам патологической анатомии, гистологии, цитологии, клеточной биологии, эмбриологии, функциональной анатомии. Основателем института был крупный ученый, выдающийся отечественный патолог академик АМН СССР Александр Павлович Авцын. В основу организации института положен принцип комплексного изучения морфологии человека в норме, патологии и индивидуальном развитии. Для этого требовалось объединить в единый коллектив специалистов различного профиля, в частности, патологоанатомов, нормальных анатомов, эмбриологов, гистологов, цитологов.

А.П. Авцын объединил выдающихся специалистов-морфологов различного профиля, таких как академики Н.А. Краевский, И.В. Давыдовский, Д.А. Жданов, В.В. Португалов, М.А. Скворцов, А.И. Струков, профессора Я.Л. Рапопорт, Р.Д. Штерн, К.М. Данилова, Б.С. Гусман, Е.Н. Тер-Григорова, И.А. Алов, Л.Д. Лиознер, Л.Я. Яблоновская, Г.Г. Автандилов, что обеспечило высокий уровень научных исследований и подготовки научных кадров. Вскоре Институт стал крупнейшим научным центром страны в области исследований по изучению основ патологической анатомии заболеваний человека и нормальной морфологии человека. В 1973 г. было построено собственное здание для Института, что создало условия для еще более плодотворной работы сотрудников.

Один из периодов активной деятельности института связан с личностью А.П. Авцына, который возглавлял институт на протяжении 27 лет. Советское Правительство высоко оценило научную и практическую деятельность Александра Павловича, наградив его двумя орденами Ленина, двумя орденами Трудового Красного Знамени, многими медалями СССР.

Перед коллективом Института были поставлены следующие задачи: научно-методическое руководство патологоанатомическими учреждениями органов здравоохранения, координация научных исследований по патологической анатомии важнейших заболеваний человека, анализ причин смерти, а также дефектов диагностики и лечения, статистическая разработка патологоанатомических материалов, организация научных исследований по важнейшим проблемам здравоохранения с участием специалистов-морфологов различного профиля (патологоанатомов, анатомов, гистологов, эмбриологов) и специалистов смежных дисциплин (иммунологов, биофизиков, микробиологов и др.), разработка и внедрение в практику и работу научных лабораторий страны современных морфологических методов исследований, подготовка высококвалифицированных кадров в области нормальной и патологической морфологии человека.

А.П. Авцыным, В.А. Шахламовым и их сотрудниками проводились приоритетные исследования в области патологии клетки. В их работах была дана ультраструктурная характеристика основных общепатологических процессов, лежащих в основе заболеваний человека и животных. Под руководством профессора И.А. Алова были изучены механизмы митоза в норме и при патологии, разработана оригинальная классификация патологических митозов, которая используется и в настоящее время. Профессорами М.А. Воронцовой и Л.Д. Лиознером были сформулированы оригинальные теоретические положения, касающиеся клеточных механизмов процессов регенерации и регенерационной гипертрофии. В работах Заслуженного деятеля науки РФ профессора А.Г. Бабаевой и ее сотрудников показана роль клеточных факторов иммунитета в развитии восстановительных процессов. Основным направлением работ явилось изучение иммунологических механизмов регуляции процессов регенерации и компенсаторной гипертрофии. В рамках этих направлений исследований было зарегистрировано четыре открытия. Под руководством Заслуженного деятеля науки РФ профессора Л.К. Романовой изучены адаптивные и патологические клеточные реакции в органах дыхания, разработаны теоретические положения о роли сурфактанта в норме и при патологии легких, был внедрен в клиническую практику метод цитологической диагностики бронхоальвеолярных смывов.

Одним из важных направлений исследований является изучение эмбриогенеза интегрирующих систем организма. Профессором З.С. Хлыстовой и ее сотрудниками были охарактеризованы процессы антенатального развития органов иммунной системы человека. В области функциональной морфологии научный коллектив академика РАМН М.Р. Сапина в течение ряда лет разрабатывает проблему постнатального онтогенеза иммунной системы человека. В работах его сотрудников дана морфофункциональная характеристика становления центральных и периферических органов иммунной системы, что позволило сформулировать представления о структурных проявлениях иммунодефицитных состояний.

На протяжении всего периода существования института большое внимание уделяется исследованиям по патологической анатомии и патогенезу важнейших заболеваний человека и организации патологоанатомической службы, что определяет роль Института в качестве головного учреждения.

При активном участии профессора И.А. Казанцевой в нашей стране начала активно развиваться новая прогрессивная форма организации патологоанатомической службы – патологоанатомических бюро. Центральная патологоанатомическая лаборатория (ЦПАЛ) Института с 1970 г. выполняла возложенные на нее Минздравом СССР функции Всесоюзного научно-методического центра патологоанатомической службы. В ЦПАЛ разрабатывались критерии оценки деятельности лечебно-

профилактических учреждений по результатам патологоанатомических исследований, осуществлялась консультативная деятельность, координировалась работа структур патологоанатомической службы. Профессор Г.Г. Автандилов активно внедрял в работу патологоанатомов точные математические методы и стал ведущим специалистом в области морфометрии у нас в стране.

Под руководством академика АМН СССР А.И. Струкова проводилось изучение общих закономерностей патологических процессов, патологической анатомии ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Вопросы патологической анатомии инфекционных заболеваний у детей подробно изучены профессорами Е.Н. Тер-Григоровой и Б.С. Гусман. Б.С.Гусман впервые описала патоморфологические проявления микоплазменной инфекции.

В 1988 г. Институт возглавил крупный ученый патологоанатом академик РАМН Н.К. Пермяков. В трудный период социально-экономических преобразований Николай Константинович сумел сохранить научный коллектив, оборудование и здание института. Основной проблемой исследований, проводимых под руководством Н.К. Пермякова, была разработка патологии терминальных состояний и шока, в частности, эндотоксического, на основе чего была сформулирована концепция системной эндотоксинемии. На базе института Н.К. Пермяков организовал и возглавил кафедру патологической анатомии факультета последипломного профессионального образования Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, которая вносит весомый вклад в подготовку кадров патологоанатомов для системы здравоохранения Москвы и Московской области.

С 1999 года после ухода из жизни Н.К. Пермякова институт возглавляет ученик А.И. Струкова член-корреспондент РАМН Л.В. Кактурский, один из ведущих патологоанатомов России, авторитетный ученый и организатор здравоохранения. Научные разработки Л.В.Кактурского посвящены патологической анатомии ишемической болезни сердца, внезапной сердечной смерти, патологии сердечно-сосудистой системы. Л.В. Кактурский является президентом Российского общества патологоанатомов. Под руководством Л.В. Кактурского проводится работа по сертификации патологоанатомических исследований, разработке стандартов патологоанатомической службы с целью совершенствования патологоанатомической службы Российской Федерации и повышения качества оказания медицинской помощи населению.

В настоящее время НИИ морфологии человека РАМН проводит фундаментальные и прикладные исследования по изучению патологической анатомии и патогенеза важнейших заболеваний человека, общепатологических процессов (воспаление, регенерация, иммунопатология), пре- и постнатальному онтогенезу человека в норме и патологии. Под руководством

профессора И.А. Казанцевой сотрудниками ЦПАЛ проводится изучение морфогенеза опухолей и опухолеподобных процессов, механизмов прогрессии злокачественных новообразований. Дано объяснение одного из важных механизмов опухолевой прогрессии, заключающегося в разрушении внеклеточного матрикса, нарушении комплексности опухолевых клеток с последующим инфильтративным ростом и метастазированием. Разработаны способы определения степени злокачественности опухолей с помощью молекулярно-биологических маркеров.

Выявлены молекулярно-биологические онкомаркеры, ответственные за механизмы прогрессии опухолей, позволяющие проводить точную морфологическую диагностику опухолей нейроэндокринной системы, необходимую для проведения высокоэффективной таргетной терапии.

В течение ряда лет под руководством профессора Ю.Г. Пархоменко изучается патологическая анатомия ВИЧ-инфекции и СПИДа. Описаны специфические и неспецифические морфологические проявления ВИЧ-инфекции на макро-, микро- и ультраструктурном уровне, признаки сопутствующих оппортунистических заболеваний. На аутопсийном материале установлено, что в России, в отличие от зарубежных стран, на первый план среди причин смерти больных СПИДом выступают тяжелые генерализованные формы туберкулеза.

Под руководством Заслуженного деятеля науки РФ профессора А.П. Милованова проводятся исследования по перинатальной патологии, плацентологии, патологии беременности и родов. Описаны общепатологические процессы в плаценте, а также в компонентах околоплодной жидкости и плацентарном ложе матки, представлена клиничко-морфологическая классификация плацентарной недостаточности. Проводятся комплексные клиничко-морфологические и молекулярно-биологические исследования причин разных форм женского бесплодия с разработкой практических рекомендаций по их коррекции.

В работах фундаментального и прикладного характера, выполняемых под руководством профессора О.В. Макаровой, проводится изучение иммуноморфологических механизмов развития воспалительных реакций при разных формах вторичных иммунодефицитных состояний. На материале заболеваний человека и в эксперименте установлено, что выраженность воспалительного процесса и его прогноз обусловлены иммуногенотипом, определяющим поляризацию иммунного ответа по Тх-1 или Тх-2 типу. Выявлены гендерные и индивидуальные особенности иммунологической реактивности при системном воспалительном ответе, объясняющие механизмы развития тяжелых гнойных осложнений и сепсиса, что позволяет теоретически обосновать новые подходы к их лечению. В доклинических экспериментах доктора биологических наук М.В. Кондашевской установлено, что высоко-

молекулярный гепарин в дозе ниже терапевтической оказывает антистрессорное, анальгетическое, противовоспалительное действие, активирует когнитивные процессы.

В экспериментах, выполняемых под руководством кандидата биологических наук А.С. Халанского, исследуются возможности использования наночастиц как средств прицельной доставки диагностических и лекарственных препаратов к опухолям мозга. Показано, что использование наносомальных средств доставки позволяет преодолеть гематоэнцефалический барьер и значительно увеличить эффективность действия противоопухолевых препаратов.

Под руководством профессора М.Н. Болтовской проводятся исследования в области клеточной и молекулярной иммунологии. Активно развивающимся направлением исследований является оптимизация поиска и разработка новых высокоэффективных иммуномодуляторов, стимулирующих основные звенья противоопухолевого и противоинфекционного, в частности, противовирусного, иммунного ответа.

В лаборатории профессора С.В. Савельева проводятся исследования по изучению механизмов морфогенеза нервной системы и ее регуляторных взаимодействий с различными периферическими органами-мишенями. Сформулирована и подтверждена гипотеза позиционных механизмов развития ранних эмбриональных патологий нервной системы. В пре- и постнатальном онтогенезе и при сахарном диабете изучен морфогенез нейроэндокринных комплексов островкового аппарата поджелудочной железы. Выявлена морфогенетическая зависимость инсулинпродуцирующих клеток от периферин-позитивных нервных волокон поджелудочной железы. Исследовано пренатальное развитие вомероназального комплекса – дополнительного органа обоняния, осуществляющего рецепцию на подсознательном уровне и оказывающего модифицирующее влияние на поведение человека. Проведены орбитальные эксперименты на биологических спутниках «Фотон-М2» и «Фотон-М3». Впервые в качестве космических биологических объектов были использованы гекконы, которые стали основными модельными животными для биологического раздела Федеральной программы по изучению и освоению космического пространства.

Под руководством доктора биологических наук Г.Б. Большаковой на оригинальных экспериментальных моделях исследуются механизмы регенерационного, компенсаторного и нормального роста внутренних органов в онтогенезе. С помощью клеточных технологий разрабатываются методы создания тканеинженерных конструкций, что открывает широкие перспективы использования их в качестве альтернативных трансплантационных материалов, имеющих преимущества перед алло- и ауто трансплантатами.

Разработки института вносят существенный вклад в помощь органам здравоохранения. На основе гибри-

домной биотехнологии разработаны иммуноферментные тест-системы для диагностики патологии беременности и некоторых форм инфекции. Для внедрения инновационных разработок в клиническую практику в институте создан Консультативно-диагностический центр, объем работы которого с каждым годом возрастает. На базе института под руководством Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития создана система сертификации патологоанатомических исследований для осуществления внешнего контроля качества работы патологоанатомической службы России.

В Институте функционирует экспериментально-биологическая клиника подопытных животных, оснащенная необходимым оборудованием.

Музейный отдел, которым руководит кандидат биологических наук Г.Г. Аминова, служит учебной базой для обучения молодых специалистов и аспирантов Института, а также других учреждений. Научный фонд музея насчитывает около 2000 единиц хранения.

Институт морфологии человека РАМН является головным учреждением и базовой организацией по комплексной проблеме «Морфология человека». Научный совет координирует в рамках проблемы научную деятельность морфологических лабораторий научно-

исследовательских учреждений и кафедр медицинских вузов.

При Институте функционируют ученый совет и диссертационный совет по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальностям: патологическая анатомия; клеточная биология, цитология, гистология.

Научные сотрудники Института поддерживают тесные контакты с научно-исследовательскими учреждениями зарубежных стран, постоянно принимают участие в работе международных и национальных научных форумов.

Заслуги Института и его сотрудников отмечены многими наградами, Ленинскими и Государственными премиями, дипломами и премиями АМН СССР и РАМН, почетными грамотами АМН СССР и РАМН и др. Ряд сотрудников Института удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». За время существования Института морфологии человека РАМН, его сотрудниками зарегистрировано 5 научных открытий, получено 64 авторских свидетельства и патентов на изобретения, опубликовано свыше 10 тысяч научных работ, более 200 монографий, учебников, руководств, атласов по патологической анатомии, гистологии и эмбриологии.

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ АЛЬФА2-МИКРОГЛОБУЛИНА ФЕРТИЛЬНОСТИ (ГЛИКОДЕЛИНА) В РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Н.А. Старосветская, А.А. Степанов, И.И. Степанова, С.В. Назимова, М.Н. Болтовская

ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г. Москва

В статье обобщены основные результаты исследований роли гликоделина, секреторного белка органов репродуктивной системы человека, в регуляции фертильности, выполненные с использованием моноклональных антител, полученных в лаборатории клеточной иммунопатологии и биотехнологии НИИ МЧ РАМН. Установлен дополнительный продуцент спермального гликоделина (Гд-С) – бульбоуретральные железы. Уровень Гд-С в семенной плазме определяет вероятность наступления беременности у пациентов программ ЭКО. Гд-С является фактором, определяющим низкую иммуногенность спермы и регулирующим продукцию антиспермальных антител у женщин. Дефицит продукции эндометриального/ амниотического гликоделина (Гд-А) является патогенетическим механизмом ранней потери беременности. Определение уровня Гд-А в смывах из полости матки и менструальных выделениях позволяет оптимизировать прегравидарную подготовку женщин с невынашиванием беременности

Ключевые слова: репродукция человека, альфа2-микроглобулин фертильности, гликоделин, моноклональные антитела

Открытие в 60-х годах прошлого столетия феномена спонтанной и индуцированной гибридизации соматических клеток положило начало огромному числу исследований в разных областях биологии и медицины. Логическим продолжением работ по гибридизации соматических клеток стала публикация в «Nature» (1975) статьи Г. Келера и Ц. Милстейна «Долгоживущие культуры гибридных клеток, секретирующие антитела заданной специфичности». Эта статья будущих лауреатов Нобелевской премии (1984) открыла новую бурно развивающуюся область иммунологических исследований – гибридомную биотехнологию. Возможность получения стабильных линий гибридом, которые наследуют от лимфоцитов способность к продукции специфических антител, а от опухолевой клетки свойство бесконечно размножаться *in vitro*, позволила решить одну из основных проблем иммунологии – наработку практически неограниченных количеств моноклональных антител (МКА), специфически реагирующих с различными естественными и искусственными антигенами. МКА стали одним из основных современных инструментов для решения фундаментальных и прикладных задач биологии и медицины, обеспечивающих интеграцию морфологических и функциональных характеристик клеток и тканей. Так, метод иммуноокрашивания с использованием МКА позволяет идентифицировать определенные типы клеток по спектру их поверхностных, структурных и секреторных молекул, проследить направления их дифференцировки и межклеточные

взаимодействия. В то же время метод иммуноферментного анализа на основе тех же МКА дает возможность количественного определения секреторных продуктов клеток в биологических жидкостях (культуральная среда, сыворотка крови, амниотическая жидкость, семенная плазма), что позволяет судить о динамике функциональной активности клеток и тканей в норме и при патологии.

Изучение клеточных и молекулярных механизмов репродукции человека, совершенствование оценки состояния репродуктивного здоровья и разработка новых технологий диагностики нарушений репродуктивной функции человека определили необходимость получения МКА против основных секреторных белков органов репродуктивной системы. Одним из таких белков является альфа2-микроглобулин фертильности (АМГФ), приоритет его открытия принадлежит российским ученым [6]. За рубежом белки с аналогичными физико-химическими свойствами, антигенно идентичные АМГФ, были выделены из эндометрия, децидуальной ткани, семенной и амниотической жидкости и охарактеризованы лишь в 1980-ые годы несколькими независимыми группами исследователей под разными названиями (PP14, α 2-PEG, EP15, PEP). Современное наименование белка «гликоделин» (Гд) отражает его уникальную особенность – высокую степень гликозилирования (углеводы составляют около 20% молекулярной массы гликопротеина), зависимость от пола, поскольку углеводный состав молекул белка, выделенного из амниотической и семенной жидкости, совер-

шенно различен. Основными продуцентами АМГФ/Гд у женщин является эндометрий, у мужчин – семенные пузырьки. Несмотря на идентичность пептидной структуры, органо- и тканеспецифические особенности гликозилирования определяют различные функциональные свойства изоформ Гд. На основании анализа углеводного состава молекул, выделенных из разных источников, в настоящее время различают четыре гликоформы белка – амниотический (А), спермальный (С), фолликулярный (Ф) и кумулюсный (К) Гд [1,3].

С помощью чистого препарата белка, любезно предоставленного профессором Д.Д. Петруниным, нами были получены оригинальные МКА для иммунодетекции АМГФ/Гд в тканях и разработаны иммуноферментные тест-системы для его количественного определения в биологических жидкостях [7]. В результате масштабного скрининга были определены МКА, способные реагировать с Гд в тканях, фиксированных формалином, заключенных в парафин и подвергнутых рутинной гистологической обработке. Отсутствие необходимости в специальных способах фиксации и обработки тканей обусловило возможность широкого применения таких МКА для иммуногистохимического исследования клинического материала. В отличие от известных ранее МКА, реагирующих только с Гд-А, полученные нами МКА выявляли Гд не только в ткани эндометрия, но и в семенных пузырьках, т.е. реагировали также со спермальным АМГФ/Гд-С, продуцируемым в добавочной железе мужского полового тракта [11]. В сэндвич-варианте иммуноферментного анализа, МКА, выделенные из асцитной жидкости высаливанием 50%-ным сульфатом аммония с последующей очисткой методом ионообменной хроматографии на колонках с ДЭАЭ-целлюлозой, реагировали с образцами сыворотки крови, амниотической и фолликулярной жидкости женщин, семенной жидкости мужчин, что свидетельствует о том, что МКА связывают различные гликоформы АМГФ/Гд, продуцируемые в органах мужской и женской репродуктивной системы, обеспечивая возможность их количественного определения в биологических жидкостях с высокой чувствительностью и специфичностью [5,12].

В данной работе обобщены основные результаты исследований роли Гд в биологии репродукции, выполненные с использованием МКА, полученных в лаборатории клеточной иммунопатологии и биотехнологии НИИ МЧ РАМН.

Спермальный АМГФ/гликоделин-С

Для оценки роли АМГФ/Гд-С как этиологического фактора мужского бесплодия в соавторстве с сотрудниками Медико-генетического Научного Центра РАМН [9], Московского Центра по лечению бесплодия ЭКО [8], Московского Центра планирования семьи и репродукции [4] были определены уровни белка в сперме 417 пациентов, состоящих в бесплодном браке. Была обнаружена значительная индивидуальная вариабель-

ность показателей АМГФ/Гд-С в семенной жидкости как при нормозооспермии (4– 250 мкг/мл), так и при нарушениях сперматогенеза (4 – 400 мкг/мл). Анализ взаимосвязи между частотой встречаемости экстремальных показателей АМГФ/Гд-С (менее 20 мкг/мл и более 200 мкг/мл) и количественными и морфофункциональными характеристиками спермы показал, что при низкой подвижности сперматозоидов (астенозооспермия) такие показатели регистрировали в 14,6% случаев, что практически совпадает с частотой аномальных значений белка у мужчин с нормоспермией (15,4%). При уменьшении количества и подвижности гамет (олигоастенозооспермия) экстремальные уровни АМГФ/Гд-С обнаруживали уже в 23,6% случаев, а при сочетании олигоастенозооспермии с появлением патологических форм сперматозоидов (олигоастенотератозооспермия) – у 43,8% мужчин. Для данной формы нарушения сперматогенеза было характерно преобладание крайне низких концентраций АМГФ/Гд-С в семенной плазме (34,4% случаев). Таким образом, в обследованной группе мужчин с нарушением репродуктивных функций было выявлено нарастание частоты экстремальных показателей АМГФ/Гд-С по мере ухудшения количественных и качественных параметров спермограммы. При таком грубом нарушении сперматогенеза как олигоастенотератозооспермия, когда в эякуляте повышено число патологических форм сперматозоидов, низкие концентрации АМГФ/Гд-С в семенной плазме встречались в 2-2,5 раза чаще, чем при нормо-, астено- и олигоастенозооспермии. Следовательно, морфологические аномалии гамет чаще обнаруживаются при дефиците АМГФ/Гд-С в семенной плазме, что подтверждает предположение о стабилизирующем действии белка на мембрану сперматозоидов.

Ретроспективный анализ результатов лечения супружеского бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО-ПЭ) в зависимости от уровня АМГФ/Гд-С в семенной жидкости (256 мужчин с нормальными показателями спермограммы, средний возраст $33,7 \pm 9,4$ года) показал, что после оплодотворения ооцитов сперматозоидами, выделенными из эякулятов с концентрациями АМГФ/Гд-С менее 20 и более 200 мкг/мл (21.8% обследованных пациентов) беременность не наступала. Максимальная частота наступления беременности (28.2%) наблюдалась при концентрациях АМГФ/Гд-С в диапазоне 50-100 мкг/мл. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности количественного анализа АМГФ/Гд-С в семенной жидкости пациентов программ ЭКО-ПЭ, поскольку выявление экстремальных показателей этого белка позволяет прогнозировать отсутствие или низкую вероятность наступления беременности даже при нормальных параметрах спермограммы. При отсутствии оплодотворения в нескольких циклах ЭКО этот функциональный тест может выявить одну из причин инфертильности сперматозоидов и выбрать оптимальную тактику лечения супружеского бесплодия.

Одной из причин нарушения процессов репродукции являются антиспермальные антитела, которые обнаруживаются у 9-36% бесплодных пар по сравнению с 0,9-4% у пар, имеющими детей. Для исследования взаимосвязи между уровнем АМГФ/Гд-С в семенной плазме и наличием антиспермальных антител (АСАТ) в сыворотке крови при нарушениях репродуктивной функции были обследованы 34 супружеские пары с первичным бесплодием неустановленного генеза, привычным ранним невынашиванием беременности и неудачными попытками ЭКО-ПЭ. Пары были предварительно обследованы для исключения факторов мужского бесплодия, хромосомных аномалий, урогенитальных инфекций, гинекологических и эндокринных нарушений. Концентрацию АМГФ/Гд-С в сперме определяли методом иммуноферментного анализа с использованием оригинальной тест-системы «АМГФ-Фертитест-М», уровень АСАТ в сыворотке крови – с помощью набора фирмы IBL (Германия), выявляющего суммарные количества антител классов IgG, IgA, IgM. В группе из 26 пациенток с низким уровнем АСАТ (средние значения $15,7 \pm 3,2$ Ед/мл), концентрация АМГФ/Гд-С в сперме супругов равнялась в среднем $131,0 \pm 17,8$ мкг/мл. В группе из 8 пациенток с высоким титром АСАТ ($214,5 \pm 42,2$ Ед/мл) средняя концентрация АМГФ в сперме супругов была значительно ниже и равнялась $48,9 \pm 13,1$ мкг/мл. Достоверность различий в концентрации АМГФ между двумя группами составляла $P=0,005$ по критерию Манна-Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r=-0,345$, $P=0,046$. Таким образом, впервые обнаружена обратно пропорциональная достоверная зависимость между уровнем АСАТ в сыворотке женщин и содержанием АМГФ/Гд-С в сперме мужчин в парах с нарушением репродуктивной функции. Однако показатели АСАТ у мужчин не коррелировали с уровнем значений АМГФ в семенной жидкости. Следовательно, спермальный АМГФ/Гд-С, обладающий мощной иммуносупрессорной активностью, можно рассматривать как фактор, определяющий низкую иммуногенность спермы и регулирующий продукцию АСАТ у женщин, но не аутоиммунный ответ у мужчин [2].

Общепризнано, что основным продуцентом спермального АМГФ/Гд-С является эпителий семенных пузырьков. Однако обнаружение мРНК, кодирующей гликоделин, в эпителиальных клетках придатка семенников, простаты, ампулярной части *vas deferens*, а также в сперматогониях и сперматоцитах извитых канальцев семенника крысы позволяет предполагать, что все железистые образования мужского полового тракта способны в той или иной степени участвовать в синтезе и секреции этого гликопротеина. В связи с этим была предпринята попытка обнаружить АМГФ/Гд-С в бульбоуретральных железах человека (БУЖ), одних из наименее изученных органов мужской половой системы [13]. БУЖ извлекали у мужчин, умерших в возрасте от грудного периода жизни до 90 лет

вследствие заболеваний, не связанных с патологией органов полости таза, или погибших от случайных причин (всего 30 случаев). Материал группировали в соответствии с общепринятой возрастной периодизацией жизни человека. Визуализацию АМГФ/Гд-С проводили методом непрямого иммунопероксидазного окрашивания срезов после их микроволновой обработки. Уровень экспрессии АМГФ/Гд-С оценивали визуально и выражали в баллах: 1 – слабое, 2 – умеренное и 3 – интенсивное окрашивание цитоплазмы клеток.

АМГФ/Гд-С был обнаружен в БУЖ мужчин всех исследованных возрастных групп. Продукт иммуногистохимической реакции в виде мелкой светло-коричневой зернистости выявлялся в цитоплазме клеток внутридольковых и междольковых выводных протоков, а также в эпителии синусов. Топография и интенсивность окрашивания клеток протоков в различных возрастных группах варьировали.

У детей грудного возраста, а также у детей от 1 до 7 лет отмечена слабая положительная реакция с антителами против АМГФ/Гд-С в клетках внутридольковых протоков. Гранулы хромогена локализовались преимущественно в апикальном полюсе эпителиоцитов. В препубертатном и пубертатном возрастах интенсивность окрашивания протоков увеличивалась. Наряду с внутридольковыми протоками продукт реакции в умеренном количестве обнаруживался также в клетках междольковых выводных протоков. При этом гранулы хромогена диффузно распределялись по всей цитоплазме эпителиоцитов. Для юношеского возраста и первого периода зрелости была характерна максимальная интенсивность диффузного окрашивания клеток всех выводных протоков. У лиц второго периода зрелого возраста, не имевших признаков доброкачественной гиперплазии простаты, интенсивность реакции железистых клеток с антителами против АМГФ/Гд-С снижалась и варьировала от умеренной до слабой. В случаях с аденомой простаты окрашивание значительного числа клеток внутридольковых и междольковых протоков оставалось интенсивным. У мужчин пожилого и старческого возраста иммуноокрашивание срезов БУЖ характеризовалось мозаичностью: отдельные протоки были АМГФ-негативными, в некоторых протоках лишь часть эпителиоцитов содержала умеренное количество гранул хромогена, тогда как в других – все клетки окрашивались интенсивно.

Таким образом, впервые продемонстрирована способность клеток выводных протоков БУЖ человека продуцировать АМГФ/Гд-С, что позволяет рассматривать их как дополнительный источник данного белка семенной плазмы [14].

Эндометриальный АМГФ/гликоделин-А

Для реализации репродуктивной функции принципиально важной является строгая цикличность продукции Гд в эндометриальных железах, поскольку белок является не только мощным иммуносупрессором,

участвующим в защите полуаллогенного эмбриона от иммунной атаки материнского организма, но обладает контрацептивной активностью, препятствуя связыванию сперматозоидов с zona pellucida яйцеклетки. В нормальном менструальном цикле фертильных женщин продукция Гд-А минимальна в перивуляторном периоде, что обеспечивает возможность взаимодействия гамет в период «фертилизационного окна», резко усиливается во время имплантационного окна (22-24 сутки цикла) и сохраняется на высоком уровне при наступлении и развитии беременности [1,3,8].

Несмотря на то, что в литературе существуют отдельные данные о содержании АМГФ/Гд-А в тканях и биологических жидкостях, их трудно интерпретировать и сравнивать из-за различия методов и тест-систем для количественного определения белка. Целью данного исследования, выполненного, как и последующие работы, в сотрудничестве с лабораторией патологии женской репродуктивной системы НИИ МЧ РАМН, было одновременное определение индивидуальных показателей уровня АМГФ/Гд в гомогенатах gravidарного эндометрия, амниотической жидкости и сыворотке крови, полученных при прерывании физиологической беременности. Перед медицинским абортom у 36 женщин получали сыворотку крови, в ходе аборта под контролем УЗИ пунктировали амниотическую полость, из соскобов эндометрия готовили гомогенаты ткани в забуференном физиологическом растворе в весовом соотношении 1:1. Концентрацию АМГФ/Гд-А в биологических жидкостях определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Установлено, что концентрация АМГФ/Гд-А в гомогенатах эндометрия резко возрастала в гестационном промежутке 6-9,5 недель, составляя $49,3 \pm 16,1$ мкг/мл в сроках беременности 6-7,5 недель и $149,5 \pm 43,3$ мкг/мл в 8,5-9,5 недель, соответственно. К концу I триместра (10-12 недель) тканевый уровень белка уменьшался до $78,8 \pm 27,5$ мкг/мл.

Динамика сывороточных показателей АМГФ/Гд-А соответствовала изменениям продукции белка в эндометрии: $1,2 \pm 0,3$ мкг/мл в сроках 6-7,5 недель и уменьшение до $0,7 \pm 0,2$ мкг/мл в 10-12 недель беременности.

Полученные данные полностью совпадают с результатами морфофункциональных исследований, показавших, что секреторная активность эндометриальных желез возрастает до 8-9 недель беременности, а затем постепенно уменьшается из-за инволюции желез, вытесняемых децидуальной тканью.

В отличие от ткани эндометрия и сыворотки крови матери, содержание АМГФ/Гд-А в амниотической жидкости последовательно снижалось с увеличением сроков беременности от $3,1 \pm 0,8$ мкг/мл (6-7,5 недель) до $1,5 \pm 0,6$ мкг/мл в 10-12 недель.

Несмотря на значительную индивидуальную вариабельность показателей АМГФ/Гд-А, во всех сроках беременности проявлялась общая закономерность –

максимальная концентрация белка выявлялась в ткани gravidарного эндометрия, промежуточная (в десять и более раз меньшая) – в амниотической жидкости, минимальная – в сыворотке периферической крови. Это является объективным подтверждением того, что главной сферой действия АМГФ/Гд-А является именно ткань эндометрия и, в меньшей степени, амниотическая жидкость. Таким образом, в начале беременности имплантировавшаяся бластоциста, а позднее – развивающийся эмбрион/плод окружены тканью (эндометрий) или жидкостью (околоплодные воды) с высокой концентрацией иммуносупрессорного белка [10].

Для изучения роли АМГФ/Гд-А в патогенезе неразвивающейся беременности было проведено сравнительное исследование уровней продукции белка в gravidарном эндометрии в сроках 6–10 нед. при неосложненной (n=47) и неразвивающейся беременности (НБ), обусловленной эндокринопатиями (n=29) и эндометритом (n=12). Было установлено, что при НБ, связанной с дефицитом эстрогенов и морфологически проявляющейся в задержке развития желез, концентрация АМГФ/Гд-А в гомогенатах ткани была почти в два раза меньше нормы ($141,5 \pm 24,6$ мкг/мл и $76,2 \pm 11,3$ мкг/мл, соответственно). НБ при эндокринопатии, связанной с дефицитом прогестиннов, морфологически проявляющейся в задержке децидуализации стромы, также сопровождалась достоверным уменьшением продукции АМГФ/Гд-А по сравнению с неосложненной беременностью ($90,2 \pm 14,2$ мкг/мл). Тенденция к снижению тканевой экспрессии АМГФ/Гд-А наблюдалась также при НБ на фоне эндометрита ($114, \pm 5,7$ мкг/мл). Таким образом, дефицит продукции АМГФ/Гд-А у женщин с невынашиванием беременности позволяет рассматривать его как один из патогенетических механизмов ранней потери беременности, связанный с нарушением иммунотолерантности [15].

Поскольку АМГФ/Гд-А секретируется преимущественно в полость матки, изменения его продукции могут не отражаться в сывороточных показателях концентрации белка, проявляющих значительную индивидуальную вариабельность в менструальном цикле и во время беременности. Гораздо более информативным и практически значимым для оценки функциональной активности эндометрия в преgravidарный период может оказаться определение количества АМГФ/Гд-А в других биологических жидкостях, в частности в смывах из полости матки (СПМ) и менструальных выделениях (МВ). Для разработки оптимального диагностического способа определения АМГФ/Гд-А и оценки возможности его использования для контроля эффективности лечения гормональных нарушений, у 85 женщин в возрасте 19-40 лет с невынашиванием беременности (НБ) гормонального генеза в анамнезе было проведено комплексное обследование, включающее определение гормонального профиля, морфологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия,

взятых на 22-24 дни менструального цикла с одновременным получением СПМ и образцов периферической крови, а также МВ в данном цикле. Группы сравнения составили 25 женщин с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, нормальной менструальной и репродуктивной функциями и подтвержденной при обследовании полноценной лютеиновой фазой. В зависимости от уровня прогестерона пациентки с НБ были разделены на три группы – с ановуляторным циклом, недостаточностью лютеиновой фазы и нормопрогестеронемией. В группе сравнения средняя концентрация АМГФ/Гд-А составляла в СПМ 11.8 ± 4.7 мкг/мл, в МВ – 39.3 ± 5.4 мкг/мл. При недостаточности лютеиновой фазы уровень Гд-А достоверно уменьшался до 4.7 ± 2.8 мкг/мл в СПМ и 10.4 ± 4.6 мкг/мл в МВ. При ановуляторных циклах концентрация АМГФ/Гд-А резко падала, составляя лишь 0.7 ± 0.3 мкг/мл в СПМ и 1.2 ± 0.4 мкг/мл в МВ. Наибольший интерес представила группа женщин, у которых при нормальных показателях уровня прогестерона в биоптатах эндометрия была обнаружена недостаточность секреторной трансформации железистого аппарата при адекватном развитии маточного эпителия и стромы. Средняя концентрация АМГФ/Гд-А при этом приближалась к показателям ановуляторных циклов – 1.3 ± 0.3 мкг/мл в СПМ и 9.1 ± 2.5 мкг/мл в МВ. Повторное определение АМГФ/Гд-А после проведения дифференцированной гормональной терапии показало, что в подавляющем большинстве случаев имелась выраженная положительная динамика его показателей. В среднем показатели АМГФ/Гд-А в СПМ увеличились почти в 6 раз по сравнению с исходными, а в МВ – в 4.5 раза, что свидетельствует о восстановлении морфофункционального состояния эндометрия. Таким образом, при комплексном обследовании женщин с НБ показатели АМГФ/Гд-А в СПМ и МВ являются критерием функциональной полноценности эндометрия, а их определение позволяет оптимизировать прегравидарную подготовку и планировать последующую беременность с минимальным риском невынашивания [16].

Литература

1. Альфа2-микроглобулин фертильности (гликоделин) как маркер функциональной активности эндометрия (обзор литературы) / М.Н. Болтовская [и др.] // Пробл. репродукции. – 2000. – Т.6, № 6. – С. 6-11.
2. Альфа2-микроглобулин фертильности (гликоделин-S) как возможный иммунодепрессивный фактор антиспермального иммунитета / Е.А. Калашникова [и др.] // Пробл. репродукции. – 2004. – Т.10, № 5. – С.37-41.
3. Болтовская М.Н. Роль изоформ гликоделина в ключевых процессах репродукции человека / М.Н. Болтовская, С.В. Назимова, Н.А. Старосветская // Пробл. репродукции. – 2008. – Т.14, №.1. – С. 18-23.
4. Иммуноморфологическое и иммунохимическое исследование влияния спермального альфа2-микроглобулина фертильности на процессы оплодотворения и дробления ооцитов *in vitro* / А.С. Калугина [и др.] // Вестн. акушера – гинеколога. – 1997. – №1. – С. 28-29.
5. Иммуноферментная тест-система для количественного определения альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ)/гликоделина в биологических жидкостях: патент РФ на полезную модель № 90909/ М.Н. Болтовская [и др.]. – М., 2010.
6. Иммунохимическая идентификация органоспецифического $\alpha 2$ -глобулина плаценты человека и его содержание в амниотической жидкости / Д.Д. Петрунин [и др.] // Бюл. эсперим. биологии и медицины. – 1976. – № 7. – С.803-804.
7. Получение и практическое использование моноклональных антител против альфа2-микроглобулина фертильности / М.Н. Болтовская [и др.] // Бюл. эсперим. биологии и медицины. – 1997. – Т.124, №9. – С. 319-322.
8. Прогностическое значение количественного определения $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности (АМГФ) в сперме и сыворотке крови пациентов, включенных в программу ЭКО / В.М. Здановский [и др.] // Пробл. репродукции. – 1996. – № 3. – С. 18-22.
9. Содержание $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности (АМГФ) в семенной плазме мужчин с нарушением репродуктивной функции / М.Н. Болтовская [и др.] // Пробл. репродукции. – 2000. – Т.6, №4. – С. 54–57.
10. Содержание эндометриального белка альфа2-микроглобулина фертильности (АМГФ) в микроокружении эмбриона человека при физиологической беременности / М.И. Маршицкая [и др.] // Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии: сб. науч. тр. конф. – М., 2003. – С. 76–78
11. Штамм гибридных культивируемых клеток животных *Mus musculus L.* – продуцент моноклональных антител против разных изоформ альфа2-микроглобулина фертильности (АМГФ)/гликоделина: патент РФ на изобретение № 2355762 / М.Н. Болтовская [и др.]. – М., 2009.
12. Штамм гибридных культивируемых клеток животных *Mus musculus L.* – продуцент моноклональных антител против альфа2-микроглобулина фертильности (АМГФ)/гликоделина, реагирующих с различными гликоформами белка: патент РФ на изобретение № 2360966/ М.Н. Болтовская [и др.]. – М., 2009.
13. Экспрессия $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности в бульбоуретральных железах человека / Т.В. Боронихина [и др.] // Морфология. – 2004. – №2. – С. 58-60.
14. Экспрессия $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности клетками бульбоуретральных желез человека в постнатальном онтогенезе / Т.В. Боронихина [и др.] // Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии: сб. науч. тр. конф. – М., 2005. – Ч.1. – С. 48 -50.
15. Экспрессия белков-маркеров функциональной активности эндометрия при нормальной и неразвивающейся беременности / М.Н. Болтовская [и др.] // Вестн. РУДН. Серия Медицина. Акушерство и гинекология. – 2009. – № 7. – С. 70-75.
16. Эндометриальные белки как критерий морфофункциональной полноценности эндометрия у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе / О.Ф. Серова [и др.] // Рос. вестн. акушера – гинеколога. – 2003. – Т.3, № 3. – С. 10-15.

INVESTIGATION OF THE ROLE OF FERTILITY ALPHA2-MICROGLOBULIN (GLIKODELINA) IN HUMAN REPRODUCTION

N.A. Starosvetskaya, A.A. Stepanov, I.I. Stepanova, S.V. Nazimova, M.N. Boltovskaya

The article summarizes main results of studies of the role of glycodelin, a secretory protein of human reproduction system organs, in regulating fertility, carried out with the use of monoclonal antibodies, produced in the Laboratory of Cellular Immunopathology and Biotechnology of Human Morphology Research Institute. The study identified an additional producer of spermal glycodelin (Gd-S): the bulbourethral glands. The level of Gd-S in seminal plasma determines the probability of occurrence of pregnancy in patients under IVF programs. Gd-S is a factor, driving low immunogenicity of sperm and regulating production of antisperm antibodies in women. Deficit in production of endometrial/amniotic glycodelin (Gd-A) is a pathogenetic mechanism for early loss of pregnancy. Defining the level of Gd-A in uterine flushing and menstrual fluid enables optimization of pregravidaral treatment of women with recurrent miscarriage.

Key words: human reproduction, alpha2-fertility microglobulin, glycodelin, monoclonal antibodies

Сведения об авторах:

М.Н. Болтовская – д.б.н., заведующая лабораторией клеточной иммунопатологии и биотехнологии ФГБУ «НИИ Морфологии человека» РАМН; +7-499-128-87-01; morfolhum@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРОЕНИИ И ФУНКЦИЯХ НАДПОЧЕЧНИКОВ

М.Р. Сапин,^{1,2} В.Е. Милюков,^{1,3} Е.Н. Долгов,³ А.В. Богданов³

¹ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

² ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН,

³ Кафедра военно-полевой хирургии (начальник кафедры – профессор Д.В. Давыдов) Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ

Надпочечник – один из наиболее значимых органов системы эндокринной регуляции жизненно важных процессов в организме человека. Морфофункциональная организация надпочечника в норме как железы внутренней секреции изучена достаточно полно.

Известно, что морфологическое строение органа и выполняемые им функции тесно взаимосвязаны. Многие заболевания сопровождаются клиническими симптомами, которые могут быть обусловлены недостаточной функциональной активностью надпочечника. Морфофункциональные преобразования надпочечника в динамике развития целого ряда заболеваний, особенно при острой хирургической патологии, исследованы недостаточно. Изучение изменений морфологии надпочечника в ходе развития острых хирургических заболеваний, на наш взгляд, способно улучшить понимание причин возникновения клинической симптоматики заболеваний и обеспечить патогенетически обусловленный подход к профилактике осложнений со стороны многих органов и систем, уменьшению показателей летальности.

Ключевые слова: морфология надпочечника, функции гормонов надпочечника.

На современном этапе развития в медицинской науке большое значение придается эндокринной системе, поскольку она обеспечивает регуляцию жизненно важных процессов в организме человека [5]. Такая железа внутренней секреции, как надпочечник, или надпочечная железа, является одним из наиболее значимых ее компонентов [6,7].

Надпочечник – это небольшая парная эндокринная железа, плотной консистенции и желтоватой окраски. Она располагается забрюшинно, в толще околопочечной жировой клетчатки, над верхним полюсом соответствующей почки. Вес каждой надпочечной железы у человека окончательно устанавливается к 20 годам и, в среднем, составляет 4-7г [6,8,11,19].

По внешнему виду надпочечные железы чаще всего описывают как уплощенные спереди назад пирамидки. Правый надпочечник за счет более выраженного верхнего угла спереди больше похож на треугольник с закругленными углами, а левый напоминает полумесяц, удлинённый в поперечном направлении со сглаженным верхним углом. Длина надпочечника, в среднем, составляет 4-6 см, ширина – до 2-5 см и толщина – 0,2-2,0 см, при этом размеры правого надпочечника несколько меньше левого [6,11]. В надпочечнике выделяют три поверхности: переднюю, заднюю и нижнюю (почечную поверхность или основание надпочечника). На передней поверхности надпочечника видна хорошо выраженная (больше у левого надпочечника) горизонтальная

борозда – ворота надпочечника, через которые выходит центральная вена. Вогнутость основания надпочечника соответствует форме верхнего полюса соответствующей почки. Передняя и задняя поверхности надпочечника соединены верхним и медиальным краями [11]. Такие характеристики внешнего вида надпочечника обусловлены его сложным топографо-анатомическим расположением, типом телосложения человека и тесной связью надпочечника с окружающими органами (почки, желудок, селезенка, печень, поджелудочная железа), крупными магистральными сосудами (абдоминальный отдел аорты, нижняя полая вена, почечные сосуды) [8,11].

Снаружи надпочечник заключен в фиброзную капсулу, состоящую из пучков коллагеновых и эластичных волокон, нескольких слоев фиброцитов и гладкомышечных клеток, идущих параллельно наружной поверхности железы. Непосредственно под капсулой ряд исследователей отмечает тонкий слой из мелких малодифференцированных клеток, с наличием которых связывают образование добавочных телец, обнаруживаемых иногда на поверхности железы [8]. Наружный слой капсулы состоит из волокнистой соединительной ткани с малым количеством клеток и более богат сосудами, чем плотный внутренний слой с большим числом клеток. От капсулы вглубь органа в виде радиально направленных перекладин отходят пучки соединительнотканых волокон, вплетающихся

в оболочку центральной вены и ее крупных притоков. Перекладки связаны между собой такими же, но косо и поперечно направленными перемычками, формирующими ячеистую соединительнотканную строму, в сотах которой располагаются группы эндокринных клеток коркового (наружного) и мозгового (внутреннего) вещества, составляющих паренхиму надпочечника. В таком строении соединительнотканного каркаса, образующего трехмерную пространственную сеть и являющегося носителем кровеносных, лимфатических сосудов и нервных волокон надпочечника, несмотря на различное эмбриональное происхождение коркового и мозгового вещества, заключена общность всего органа [6,10,11].

Макроскопически на поперечном разрезе корковое вещество отличается желтоватой окраской от мозгового вещества, имеющего темно-коричневый цвет. На границе этих двух слоев иногда отмечают темную полосу – так называемый промежуточный слой Вирхова, разделяющий их тонкой и частично прерывающейся соединительнотканной прослойкой [8,11].

Корковое вещество имеет мезодермальное происхождение и относится к так называемой интерреналовой системе [6,12]. Мозговое вещество происходит из эмбриональных клеток симпатического ствола и относится к адреналовой системе [11,13]. Эти системы независимы друг от друга у низших позвоночных и образуют морфофункционально единый орган у человека и высших млекопитающих путем вторичного сращения двух типов железистой ткани [1,8,11], являясь одновременно эндокринным органом и высокоспециализированным отделом симпатической нервной системы [11,23].

Корковое вещество составляет 80-90 % всей железы [6,12]. Его рассматривают как самостоятельную, аденогипофиззависимую железу, состоящую из трех зон: клубочковой (наружной), пучковой (средней) и сетчатой (на границе с мозговым веществом). Синтезируемые в них гормоны являются производными циклопентанопергидрофенантрена (стерана), содержащего в своей основе стероидное кольцо из 17 атомов углерода, и называются кортикостероидами (КС). В настоящее время описано порядка 100 кортикостероидных соединений, часть из них биологически активна и, в зависимости от особенностей строения, места синтеза и выполняемых функций, их разделяют на минералокортикоиды, глюкокортикоиды и андрогены [10,12].

В клубочковой зоне, занимающей до 5-15 % коркового вещества и состоящей из мелких клеток, образующих скопления в виде клубочков, синтезируются минералокортикоиды (МК), среди которых в качестве основного гормона выступает альдостерон [12]. Клетки клубочковой зоны, как правило, округлой или полигональной формы с центрально расположенным ядром, окруженным небольшим количеством слабо окрашиваемой цитоплазмы, но встречаются и крупные, богатые липидами, вакуолизированные клетки. В синтезе

минералокортикоидов основную роль выполняет фермент P450aldo, отсутствующий в пучковой и сетчатой зонах, но в ферментативном каскаде производства минералокортикоидов используются и общие для синтеза кортикостероидов компоненты. Недостаточность любого фермента из этого каскада способна привести к перепроизводству молекул предшественников, часть которых биологически активна или служит субстратом для синтеза других кортикостероидов, что говорит о важности сбалансированного синтеза гормонов надпочечником [10,12].

В пучковой зоне, занимающей 70-75% массы коры надпочечников, в основном синтезируются глюкокортикоиды (ГК), среди которых наиболее значимым гормоном является кортизол. Клетки пучковой зоны одни из самых крупных в надпочечнике. Чаще они кубической, призматической или полигональной формы [12,22] с хорошо окрашиваемой эозином цитоплазмой в виде тонкой сети, окружающей различные по величине богатые липидами вакуоли [8,11]. Адренкортикоциты пучковой зоны в виде длинных клеточных пучков (тяжей), направленных перпендикулярно к поверхности органа, сопровождаются кровеносными капиллярами. Наиболее крупные клетки находятся в средней части пучков. Меньшие по размерам клетки составляют большинство и неравномерно окрашиваются эозином. Их ядра округлой формы лежат обычно в центре клеток. Они богаты хроматином и крупнее, чем ядра крупных клеток [6,12,22].

На сетчатую зону приходится 10-20% массы коркового вещества надпочечников. В этой зоне постоянно синтезируется несколько половых гормонов, из которых основными являются андрогены – дегидроэпиандростерон (ДЭА), андростендион, а также 11-гидроксиандростендион, дегидроэпиандростерон сульфат (ДЭА-С) – продукт сульфатирования ДЭА, и частично, эстрогены, прогестерон. Также, но в меньшем количестве, синтезируются глюкокортикоиды, при этом незначительная часть андрогенов синтезируется в пучковой зоне [6,12]. Границы этих двух зон (сетчатой и пучковой) иногда малоразличимы. На гистологических срезах сетчатая зона похожа на переплетающиеся между собой клеточные тяжи или небольшие группы из мелких клеток, неправильной формы. Клетки содержат пигмент липофусцин, небольшое количество капель липидов, хорошо окрашиваемую цитоплазму и несколько эксцентрично расположенное ядро, со сгущенным по периферии хроматином [8,11,12].

Важно отметить, что все корковое вещество надпочечника в норме насыщено липидами, состоящими из эфиров холестерина, являющегося сырьем для биосинтеза стероидных гормонов и окрашивающих его в желтый цвет [8,9,11]. При этом высокое содержание холестерина является определяющим фактором для биосинтеза гормонов [6,12,22], а усиленное накопление крупными клетками липидов свидетельствует о росте их активности [8]. При электронной микроско-

пии удается различить клетки, находящиеся в разных стадиях энергетического состояния во всех зонах коры надпочечников, выделяя по плотности темные и светлые клетки. Светлые клетки отражают состояние относительного функционального покоя. Темные клетки обладают большим запасом энергетических ресурсов, с электронно-плотной цитоплазмой, обилием митохондрий и развитой цитоплазматической сетью и, соответственно, они более функционально активны [8]. В норме светлых клеток в коре надпочечников значительно больше, чем темных [8,11].

В центре надпочечника находится мозговое вещество. Большая его часть сосредоточена в медиальной трети органа, и напоминает по форме пластинку до 5 мм толщиной с истонченными краями. Клетки мозгового вещества цилиндрической, кубической или полигональной формы. Под влиянием фиксирующих реактивов они приобретают овальную или звездчатую форму [8,11]. Благодаря способности клеток мозгового вещества хорошо окрашиваться солями хрома, в результате чего они приобретают желтовато-бурый или коричневый цвет, их называют хромаффинными клетками. Группами до шести клеток, расположенными без определенной ориентации, плотно окруженные с внешней стороны капиллярами и сосудистыми синусоидами, они находятся в соединительнотканых ячейках стромы [11]. Хромаффинную ткань в основном синтезируется три гормона (адреналин, норадреналин и дофамин), близких по своей химической структуре и в тоже время отличных по своему физиологическому действию, объединенных общим названием катехоламины (КА) [11]. Примерно 80% из всех продуцируемых надпочечником катехоламинов составляет секретлируемый только в нем адреналин, доля норадреналина не превышает 20%, и минимальное количество приходится на дофамин. Помимо катехоламинов, путем процессирования проопиомеланокортина, в мозговом веществе надпочечника, как и в корковом веществе, образуются опитатные пептиды, прежде всего, энкефалины. Клетки мозгового вещества также вырабатывают различные пептиды – вещество Р, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), соматостатин [5,8]. В связанном с аденозинтрифосфорной кислотой (АТФ) и белками состоянии, КА в виде гранул скапливаются в апикальной части цитоплазмы хромаффинных клеток (ХК). В базальной части этих клеток расположено большое светлое ядро, окруженное мелкозернистой цитоплазмой. Помимо секреторных гранул, в клетках содержится также аскорбиновая кислота, востребованная для синтеза и предотвращения окисления КА [11]. При специальном окрашивании, в зависимости от используемого красителя, гранулы катехоламинов приобретают различный цвет: зеленый цвет – полутораклористым железом (реакция Вильпиана), синевато-серый – железным гематоксилином, голубой – толуидиновым синим, а при импрегнации серебром по методу Гримелиуса – черный [8].

В ряде исследований отмечено, что в ультрафиолетовом свете клетки мозгового вещества, продуцирующие норадреналин, отличаются более сильной флюоресценцией. Они также дают положительную реакцию с йодатом калия, окрашиваясь в интенсивно-бурый цвет, в виде сгруппированных в островки клеток, рассеянных в паренхиме мозгового вещества. При этом клетки, продуцирующие адреналин, остаются бесцветными, что позволяет разделить клетки мозгового вещества на светлые и темные. По мнению других исследователей в зависимости от фазы секреторного цикла, хромаффинные клетки меняют свой цвет (плотность), продуцируя как адреналин, так и норадреналин. В то же время исследованиями на животных доказано, что внедрение симпатогоний в корковое вещество при развитии надпочечников происходит в два этапа, с промежутком в месяц, что и приводит к образованию двух групп клеток, продуцирующих только норадреналин или адреналин [11,12,18].

Важность биологического значения надпочечников в жизнедеятельности человека полностью раскрывает познание функции, выполняемых синтезируемыми ими гормонами.

Минералокортикоиды – альдостерон и дезоксикортикостерон, практически не обладают глюкокортикоидной активностью, но оказывают большое избирательное действие на поддержание постоянства системного водно-солевого, кислотно-основного обмена и системного артериального давления. Задерживая в организме натрий и поддерживая физиологическую осмолярность внутренней среды, минералокортикоиды выполняют одну из основных жизненно необходимых задач. На альдостерон приходится 90% минералокортикоидной активности. Свое влияние альдостерон реализует преимущественно на уровне дистальных извитых канальцев нефрона почек [12]. Проникая в эпителиальные клетки нефрона, альдостерон вступает в контакт – связывается со специфическими цитоплазматическими рецепторами. Сформировавшийся альдостеронрецепторный комплекс, проникнув в ядро, стимулирует матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) и синтез соответствующего белка (фермента) $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ азы, усиливающего активную реабсорбцию из первичной мочи натрия и хлора, и уменьшающего реабсорбцию калия [5,12]. Поглощение натрия сопровождается пассивным захватом воды, увеличивая объем внеклеточной жидкости с небольшими изменениями концентрации натрия в плазме крови. Повышение объема внеклеточной жидкости приводит к повышению артериального давления, которое в норме уравнивается усилением темпа диуреза.

Сходным образом, но в меньшей степени, альдостерон влияет на железы внешней секреции (потовые, слюнные и кишечные). Регулируя реабсорбцию хлоридов натрия и калия из секрета в выводных протоках желез, альдостерон помогает предотвратить в этих железах чрезмерную секрецию, способствуя сохранению

солей в организме. В стенках тонкой и, особенно, в стенках толстой кишки альдостерон значительно влияет на поглощение вместе с натрием и молекул воды [12].

Минералокортикоиды обладают и ранними, быстрыми эффектами. Уже в минимальных концентрациях, альдостерон взаимодействует с цитоплазматической мембраной клеток, активируя в течение 1-2 минут транспортную систему клетки, приводя к задержке ионов натрия, молекул воды и потере ионов калия. Эти эффекты в первую очередь влияют на объем клеток, на их чувствительность к другим гормонам и на системный водно-солевой и кислотно – основной обмен [4].

Глюкокортикоиды, взаимодействуя с ядерным хроматином большинства тканей, оказывают важное многостороннее влияние на углеводный, белковый и жировой обмен. Обладая определенной минералокортикоидной активностью, они также влияют на электролитный баланс [6,12,22], влияют на обмен кальция, уменьшая его кишечную абсорбцию и усиливая выделение, подавляя активность витамина D и выступая как его антагонисты [12]. Глюкокортикоиды по-разному воздействуют на белковый синтез. В мышечной, костной и лимфоидной ткани, глюкокортикоиды оказывают в основном катаболическое влияние, ингибируя синтез ДНК, РНК и белков, усиливая их протеолиз, стимулируют мобилизацию углеводных и жировых депо [24]. Но на обмен белков и нуклеиновых кислот в печени глюкокортикоиды оказывают анаболическое влияние, а высвободившиеся аминокислоты служат субстратом для глюконеогенеза. Активируя гликогенсинтазу и уменьшая использования глюкозы внепеченочными клетками, понижая чувствительность тканей к инсулину, глюкокортикоиды выступают в роли контринсулярных регуляторов, увеличивая запасы гликогена в печени [12,13,24].

Говоря о функциях глюкокортикоидов, также важно отметить, что они участвуют в поддержании постоянства гомеостаза, за счет регуляции функционального состояния различных органов и систем [4,5,14,22], оказывая перmissive влияние, позволяющее уже другим гормонам выполнять свой задачи, в том числе регулировать ключевые метаболические процессы. До 80-95% глюкокортикоидной активности приходится на кортизол и кортикостерон, оставшуюся часть занимает кортизон, 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон. В целом, глюкокортикоиды служат основными эффекторами стресса, выполняя одну из жизненно важных задач, обеспечивая адаптацию организма к воздействию различных стрессорных факторов [12].

Глюкокортикоиды обладают значительным противовоспалительным эффектом. Уже на ранних стадиях воспаления за счет стабилизации лизосомальных мембран и снижения лейкоцитарной реакции [3,15,16], они предотвращают чрезмерное выделение протеолитических ферментов, снижают проницаемость стенок капилляров и отек тканей. Универсальность противовоспалительного и антидеструктивного механизма активности

глюкокортикоидов заключена в подавлении транскрипции генов ферментов, участвующих в образовании липидных медиаторов и влиянии на их метаболизм. Так, кортизол, обладая клинически значимым противовоспалительным действием, в результате активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ингибирует секрецию провоспалительных интерлейкинов (интерлейкин 1, 12, ФНО α , интерферон- γ) [15,17] и увеличивает производство противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10) в ответ на введение липополисахаридов [24].

Благодаря стабильности уровня глюкокортикоидов, являющихся эндогенными модуляторами реакции иммунной системы, иммунный ответ организма сдерживается в умеренных, контролируемых рамках нормергического течения, поддерживается постоянство иммунного гомеостаза в организме [1,24].

Глюкокортикоиды важны для поддержания тонуса сосудов, они влияют на чувствительность сосудистой стенки к ангиотензину II и норадреналину [7,19].

Функции андрогенов надпочечников остаются во многом неизученными. Известно, что андростендион и дегидроэпиандростерон уступают тестостерону в 10 и 20 раз по андрогенной активности, но андростендион способен конвертироваться в тестостерон в результате вне-надпочечниковых преобразований. При этом у мужчин тестостерон надпочечникового происхождения является лишь малой частью от общего количества тестостерона в организме [6].

Признано, что андрогены оказывают сильное анаболическое и анти-катаболическое действие, повышают синтез белков и тормозят их распад [5,8]. Они также усиливают утилизацию клетками глюкозы. Андрогены увеличивают мышечную массу и силу мышц, способствуют уменьшению общего количества подкожного жира и участвуют в его перераспределении, увеличивая отложения жира по мужскому типу (на животе), при одновременном уменьшении отложений жира в типично женских местах (ягодицы, бедра и грудь). Они влияют также на уровень холестерина и липидов в крови.

Более заметно надпочечниковые андрогены проявляют себя в раннем детском возрасте, когда внутрисекреторная функция половых желез еще мала [5,19]. Они влияют на развитие мужских половых органов и даже вызывают формирование «мужского» типа ЦНС у зародышей женского пола. В период угасания функции половых желез у людей пожилого возраста с низким уровнем андрогенов связывают повышенный риск развития атеросклероза, новообразований, остеопороза, с бессонницей и депрессивными состояниями [5]. В эти периоды жизни человека деятельность сетчатой зоны коры надпочечников является единственным источником секреции андрогенов и эстрогенов. Андростендион, возможно, играет определенную роль и в процессах терморегуляции [12].

Гормоны мозгового вещества надпочечников не участвуют в рутинной регуляции физиологических

процессов, однако они являются существенными компонентами обеспечения острого ответа организма на повреждение, участниками регуляции гемодинамики и, в первую очередь, реагируют на стресс, активируясь при значительном отклонении от нормы показателей гомеостаза [23,19]. Функции катехоламинов во многом совпадают с эффектами возбуждения симпатических нервных волокон за счет сложного взаимодействия с α - и β -адренорецепторами отдаленных органов-мишеней. Стимулируя β_1 -адренорецепторы сердца, адреналин существенно изменяет показатели сердечной деятельности. Он повышает возбудимость миокарда, облегчает атриовентрикулярную проводимость, способствует значительному усилению и учащению сердечных сокращений, резко увеличивает разовую производительность сердца и быстро поднимает систолическое артериальное давление без значительного изменения диастолического за счет расширения резистивных сосудов [8,12,19]. Адреналин оказывает сложное фазное влияние на увеличение артериального давления, связанное с возбуждением не только α_1 и α_2 -адренорецепторов, но и β_2 -адренорецепторов в стенках сосудов. В артериолах кожи, слизистых оболочек, органов брюшной полости адреналин сужает просвет, в меньшей степени это действие прослеживается у сосудов скелетной мускулатуры [20,19].

Стимулируя β_2 -адренорецепторы гладких мышц, он расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, ослабляет моторную активность желудка и кишечника, а возбуждая α_1 -адренорецепторы радиальной мышцы радужной оболочки глаз, расширяет зрачки. Адреналин вызывает также сокращение гладкой мускулатуры желчных протоков, мочевыводящих путей, матки и влагалища [8,19,20].

Адреналин влияет практически на все виды обмена веществ как катаболический гормон, усиливая тканевый обмен. Как контринсулярный гормон, воздействуя на β_2 -адренорецепторы в печени, адреналин усиливает глюконеогенез, тормозит синтез гликогена и усиливает гликогенолиз в скелетных мышцах и в печени, усиливает захват и утилизацию глюкозы тканями. Под влиянием катехоламинов, с затратой большого количества кислорода, происходит гидролиз триглицеридов до свободных жирных кислот и замедляется их синтез [19,21].

Адреналин стимулирует деятельность ЦНС. Он повышает уровень бодрствования, психическую энергию и активность, вызывает психическую мобилизацию, реакцию ориентировки и ощущение тревоги, беспокойства или напряжения. Одним из важнейших «медиаторов бодрствования», как нейромедиатор, считается норадреналин [2].

Адреналин, один из участников физиологического механизма ограничения воспалительных и аллергических реакций, замедляя высвобождение из тучных клеток гистамина, серотонина, кининов и других медиаторов аллергии и воспаления, оказывает мембраностабилизирующее действие. Противоаллергическое

действие адреналина также связано со стимулированием синтеза ГК. Возбуждая область гипоталамуса, синтезирующую кортикотропинрилизинг-гормон, адреналин активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, а повышение концентрации кортизола в крови усиливает влияние адреналина на ткани и дополнительно повышает устойчивость организма к стрессу и шоку [2,13,20].

Адреналин способствует увеличению количества лейкоцитов в крови, стимулируя их выход из селезеночного депо, перераспределяя форменные элементы крови за счет спазма сосудов и увеличивая выход незрелых лейкоцитов из костного мозга. При кровопотере адреналин повышает число и функциональную активность тромбоцитов, что, наряду со спазмом мелких капилляров, обуславливает кровоостанавливающее действие [22].

Норадреналин обладает более сильным сосудосуживающим и прессорным действием, чем другие катехоламины. Действуя как нейротрансмиттер, он оказывает местное влияние на гладкомышечные клетки сосудов мозга, сердца и печени, поддерживая тонус кровеносных сосудов, значительно повышая периферическое сосудистое сопротивление и центральное венозное давление. Норадреналин обладает кардиотропным действием, но значительно меньше стимулирует сокращение сердца, слабее действует на гладкую мускулатуру бронхов и кишечника. У норадреналина отсутствует выраженный гипергликемический, липолитический и общий катаболический эффект. Норадреналин в меньшей степени, чем адреналин, повышает потребность миокарда и других тканей в кислороде. Еще в меньшей степени, он принимает участие в реализации реакций типа «бей или беги» [2].

Дофамин, секретлируемый надпочечниками, в основном служит биосинтетическим предшественником норадреналина и адреналина, но, обладая рядом физиологических свойств, характерных для адренергических веществ, он повышает сопротивление периферических сосудов, уступая в этом норадреналину. Стимулируя α -адренорецепторы, дофамин повышает систолическое артериальное давление, а стимуляцией β -адренорецепторов увеличивает силу и частоту сердечных сокращений. Увеличивая сердечный выброс не столь сильно, как адреналин, дофамин повышает потребность миокарда в кислороде, а увеличение коронарного кровотока обеспечивает его повышенную доставку [19,20].

Дофамин расширяет мезентериальные сосуды. Раздражение специфических дофаминовых рецепторов в почках уменьшает сопротивление почечных сосудов и увеличивает кровоток и почечную фильтрацию, повышает натрийурез. Этим действием на почечные и мезентериальные сосуды дофамин отличается от других катехоламинов. Однако в больших концентрациях дофамин может вызывать сужение почечных сосудов [2].

Дофамин ингибирует синтез альдостерона, понижает секрецию ренина и повышает секрецию простагландинов почечной тканью. Он угнетает перистальтику

желудка, кишечника, вызывает расслабление нижнего пищеводного сфинктера, усиливая желудочно-пищеводный и дуодено-гастральный рефлюкс [2].

В определенных участках головного мозга дофамин действует как нейротрансмиттер, участвует в регуляции моторных функций [2]. Стимулируя хеморецепторы триггерной зоны и рвотного центра, он принимает участие в осуществлении акта рвоты. Как нейромедиатор, дофамин является важной частью «системы поощрения» мозга, вызывает чувство удовольствия. Он используется мозгом для оценки и мотивации, закрепляя важные для выживания и продолжения рода действия [18].

Таким образом, морфологическая организация строения надпочечника у человека в норме исследована достаточно подробно. Детально изучены функции, выполняемые гормонами надпочечников, играющими важную роль в регулировании обменных и адаптационных процессов во всем организме человека, принимающих огромное участие в регуляции функционирования жизненно важных органов и систем во все периоды его жизнедеятельности. Гормоны надпочечников являются участниками регуляции иммунных и воспалительных реакций. При этом многие заболевания сопровождаются клиническими симптомами, которые могут быть обусловлены недостаточной функциональной активностью надпочечников.

Морфологические изменения надпочечников в динамике развития различных заболеваний, особенно острой хирургической патологии, на наш взгляд, исследованы недостаточно. Без изучения морфологических преобразований надпочечников в ходе развития заболеваний нельзя с уверенностью сказать, что возникновение тяжелых осложнений со стороны различных органов и систем не обусловлено нарушением функции надпочечников. Отсутствие четких представлений о морфологических и функциональных изменениях в надпочечниках тормозит прогресс в объективизации диагностики и в лечении больных, а малая эффективность лечебных мероприятий при этом во многом зависит от отсутствия решений ряда вопросов патогенеза клинических проявлений заболевания и его осложнений. Вследствие этого, проводимая терапия нередко направляется только на следственный механизм патофизиологических нарушений.

Таким образом, изучение морфофункциональных изменений в надпочечниках, несомненно, актуально. Необходимость анализа характера и масштаба морфофункциональных изменений, выяснение характера изменений структурных компонентов надпочечников с учетом глубины процесса и срока восстановления нормальных отношений вытекает из запросов клиники.

Литература

1. Акмаев И.Г. Нейро-иммунно-эндокринные взаимодействия: их роль в дисрегуляторной патологии / И.Г. Акмаев // Патол. физиология. – 2001. – № 4. – С. 3–10.

2. Ашмарин И.П. Нейрохимия в таблицах и схемах / И.П. Ашмарин, Н.Д. Ещенко, Е.П. Каразеева. – М.: Экзамен, 2007. – 143 с.
3. Бажанова Е.Д. Участие интерферона – альфа в регуляции апоптоза клеток гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы старых крыс при оксидативном стрессе / Е.Д. Бажанова, Д.Л. Теплый // Морфология. – 2004. – №1. – С. 23–27.
4. Пренатальный стресс модулирует влияние эмоционально-болевого стресса на активность карбоксипептидаз в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе потомства / М.Т. Генгин [и др.] // Медико-биологические и психологические аспекты адаптации человека: материалы II Всерос. науч. конф. – Волгоград, 2003. – С. 83–84.
5. Дедов И.И. Недостаточность надпочечников / И.И. Дедов, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко. – М.: Знание, 2002. – 320 с.
6. Дедов И.И. Надпочечниковая недостаточность (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): методическое пособие для врачей / И.И. Дедов, Е.И. Марова, В.В. Вакс. – М.: Медицина, 2000. – 57 с.
7. Калинин А.П. Надпочечниковая недостаточность: пособие для врачей / А.П. Калинин, Т.С. Камынина, Р.С. Тишенина. – М.: Эдель-М, 1998. – 26 с.
8. Майстренко Н.А. Хирургия надпочечников / Н.А. Майстренко; под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко. – М.: Медицина, 2000. – 216 с.
9. Новочадов В.В. Эндотоксикоз: моделирование и органопатология / В.В. Новочадов, В.Б. Писарев. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. – 240 с.
10. Рунов Г.П. Острая надпочечниковая недостаточность: рекомендации для врачей / Г.П. Рунов, О.В. Зиновьева. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2006. – 20 с.
11. Сапин М.Р. Сосуды надпочечных желез / М.Р. Сапин. – М.: Медицина, 1974. – 208 с.
12. Фадеев В.В. Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение): рекомендации для врачей / В.В. Фадеев. – М.: Медпрактика, 2008. – 44 с.
13. Фадеев В.В. Острая надпочечниковая недостаточность / В.В. Фадеев // Врач. – 2005. – №3. – С. 60–61.
14. Beishuizen A. Endotoxin and the hypothalamo-pituitary adrenal (HPA) axis / A. Beishuizen, L.G. Thijs // J.Endotoxin Res. – 2003. – Vol. 9, N 1. – P. 3–24.
15. HPA axis activation and neurochemical responses to bacterial translocation from the gastrointestinal tract / A.J. Dunn [et al.] // Ann.NY Acad. Sci. – 2003. – Iss.992. – P. 21–29.
16. Cyclooxygenase-2 inhibition attenuates lipopolysaccharide-induced cardiovascular failure / K. Hoehrl [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 40, N6. – P. 947–953.
17. Holland J.W. Recombinant interleukin-1 beta activates the hypothalamic-pituitary-interrenal axis in rainbow trout, *oncorhynchus mykiss* / J.W. Holland, T.G. Pottinger, C.J. Secombes // J. Endocrinol. – 2002. – Vol.175, N1. – P. 261–267.
18. Kawashima N. Immunological challenge modulates brain orphanin FQ/nociceptin and nociceptive behavior / N. Kawashima, J. Fugate, A.W. Kusnecov // Brain. Res. – 2002. – Vol. 949, N 1–2. – P. 71–78.

19. *Кэттайл В.М.* Патофизиология эндокринной системы: пер. с англ / В.М. Кэттайл, Р.А. Арки. – СПб.: Невский Диалект; М.: БИНОМ, 2001. – 336с.
20. Adrenaline inhibits lipopolysaccharide-induced macrophage inflammatory protein-1 alpha in human monocytes: the role of beta-adrenergic receptors / C.Y. Li [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 96, N2. – P. 518-523.
21. *Marshall J.C.* Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome / J.C. Marshall // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol.29.- P. 599-616.
22. *Nadeau S.* Glucocorticoids play a fundamental role in protecting the brain during innate immune response / S. Nadeau, S. Rivest // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23, N 13. – P. 5536-5544.
23. Inescapable shock induces resistance to the effects of dexamethasone / K.A. O'Connor [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – Vol. 28, N 4. – P. 481-500.
24. *Straub R.H.* Integrated evolutionary, immunological, and neuroendocrine framework for the pathogenesis of chronic disabling inflammatory diseases / R.H. Straub, H. Besedovsky // *FASEB J.* – 2003. – Vol.17. – P. 2176-2183.

MODERN CONCEPTS OF THE STRUCTURE AND FUNCTIONS OF ADRENAL

M.R. Sapin, V.E. Miliukov, E.N. Dolgov, A.V. Bogdanov

Adrenal gland – one of the most important organs of the endocrine regulation of vital processes in the human body. Morphofunctional organization of the adrenal gland is normal, as the endocrine glands has been studied well enough.

It is known that the morphological structure of the body and performed their functions are closely related. Many diseases are accompanied by clinical symptoms, which may be due to lack of functional activity of the adrenal gland. Morphological transformation of the adrenal gland in the dynamics of a number of diseases, especially in acute surgical pathology have been studied enough. Study of changes in the morphology of the adrenal gland during development of acute surgical diseases, in our opinion, can improve the understanding of the causes of clinical symptoms of disease pathogenesis and provide conditioned approach to the prevention of complications in many organs and systems, to reduce mortality rates.

Keywords: morphology adrenal function of adrenal hormones.

Сведения об авторах:

Милуков Владимир Ефимович – д-р мед. наук, профессор, кафедра анатомии человека лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова 103904 г. Москва, ул. Моховая, дом 11 стр. 10. т. моб +7-916-156-41-27 E-mail: Milyucov@mail.ru

Сатин Михаил Романович – академик РАМН, зав. кафедрой анатомии человека ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; ФГБУ «НИИ Морфологии человека» РАМН

Долгов Евгений Николаевич – начальник «ФГУ 1586 ВКГ МО РФ», 142110, Московская область, г. Подольск, ул. Маштакова, д. 4.

Богданов Александр Владимирович – начальник приемно-сортировочного отделения в/ч 23220, подполковник м/с, 109451 Москва, Перервинский бульвар, д.7, к. I, кв. 98 т. моб. +7-903-199-26-08 E-mail: alexvbgdan73@mail.ru

СОЧЕТАННЫЕ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ ЛЕГКИХ – ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Ю.Р. Зюзя^{1,3}, Ю.Г. Пархоменко^{1,2}, В.Н. Зиминова³, Д.М. Флигиль³

¹ Инфекционная клиническая больница № 2,

² ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН,

³ ГБУЗ Туберкулезная клиническая больница №7, г. Москва

Сочетанные инфекционные ВИЧ-ассоциированные поражения легких констатированы в 14,2% случаев аутопсий лиц с иммуносупрессией. Наиболее часто встречались сочетания: туберкулез и цитомегаловирусная инфекция – 7 чел., 19,4%, пневмоцистная пневмония (ПП) и ЦМВИ – 6 чел., 16,6%, туберкулез и бактериальная пневмония – 5 чел., 13,8%, также отмечены прочие комбинации. Микроскопическая картина сочетанных ВИЧ-ассоциированных инфекций характеризовалась стертой типичных морфологических признаков на фоне тяжелейшего иммунодефицита, различной активностью одновременно протекающих инфекций в легких. Морфологическая дифференциальная диагностика сочетанных инфекций легких должна быть комплексной с использованием широкого спектра современных методов исследования для выявления этиологических агентов, а также правильной оценки активности воспаления.

Ключевые слова: морфологическая диагностика, ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции, легкие

Иммуносупрессия у ВИЧ-инфицированных больных сопровождается активацией инфект-агентов с развитием вторичных ВИЧ-ассоциированных заболеваний с преимущественным поражением легких (до 80%), причем доля их в структуре вторичных заболеваний в России достигает 89% [5,8, 9]. Среди ВИЧ-ассоциированных инфекций лидирует туберкулез (20-53,9%) [1,6,7,9]. Кроме того, все чаще клинически регистрируется сочетанное течение несколько оппортунистических инфекций [2,3,12]. Количество сочетанных ВИЧ-ассоциированных инфекций варьирует от 8 до 28,7% и клиническая диагностика их обычно затруднена [4,8,10]. Данные о посмертном выявлении сочетанных инфекций у лиц с иммуносупрессией и особенностях морфологического выявления немногочисленны [1,6,7,11].

Целью нашего исследования явилась морфологическая характеристика, особенности гистологической верификации и микроскопической дифференциальной диагностики сочетанных инфекционных поражений легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили 255 аутопсийных случаев умерших на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, 178 мужчин (69,80%) и 77 женщин (30,20%),

средний возраст которых был 33 года, медиана количества CD4+лимфоцитов в периферической крови – 67,6 клеток/мкл. Комплексное исследование секционного материала позволило выявить в 36 случаях сочетанное поражение легких, что составило 14,2%.

При вскрытии кусочки внутренних органов фиксировали в 10% нейтральном формалине, обрабатывали по стандартной методике, гистологические срезы толщиной 3-5 микрон окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, Цилю-Нильсену, Броун-Хопсу, Грам-Вейгерту, проводили ШИК-реакцию. Цитологические препараты изучали с окрасками по Романовскому-Гимзе, Цилю-Нильсену, Граму. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проводили в соответствии с протоколом, использовали антитела Monoclonal Mouse Anti-Pneumocystis Jiroveci, clone 3F6, DAKO; Monoclonal Muc. Tuberculosis mouse monoclonal antibody, clone 1.1/3/1, Vector; Mouse Anti-Cytomegalovirus, clone CCH2+DDG9, DAKO.

Результаты и их обсуждение

Анализ случаев с сочетанным ВИЧ-ассоциированным поражением легких выявил широкий спектр заболеваний и самую разнообразную их комбинацию. Наиболее часто встречались сочетания: туберкулез (Т) и цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) 7 чел., 19,4%,

пнемоцистная пневмония (ПП) и ЦМВИ 6 чел., 16,6%, Т и бактериальная пневмония 5 чел., 13,8%. Ниже перечислены прочие изученные нами комбинации инфекционных поражений органов дыхания: бактериальная и пнемоцистная пневмонии 3 чел., 8,3%; бактериальная пневмония и ЦМВИ 3 чел., 8,3% Т и ПП 2 чел., 5,6%; Т и септическая пневмония 2 чел., 5,6%. По одному случаю (2,8% каждый) отмечены – Т и ветряная оспа с легочным поражением; ПП и септическая пневмония; ЦМВИ и микотическое поражение; нетуберкулезный микобактериоз и бактериальная пневмония. В 4 секционных случаях в легких выявили полиэтиологическую патологию, вызванную сочетанием 3 инфектов: бактериальная, пнемоцистная пневмонии и ЦМВИ; Т, ПП и ЦМВИ, бактериальная пневмония, ЦМВИ, криптококкоз; бактериальная и микотическая пневмонии с ЦМВИ (по 2,8%).

Туберкулез и цитомегаловирусная инфекция сопровождалась тенденцией к склеротическим изменениям, т.к. фиброз всегда формируется при течении ЦМВИ. Развитие соединительной ткани в стенке острой туберкулезной каверны и вокруг казеозно-некротических очагов в легких при ЦМВИ может создавать обманчивое впечатление о процессе, как об организующемся. Ложное мнение о более благоприятном течении, с ограничением казеозного очага от окружающих тканей могло привести к неадекватной оценке активности туберкулезного процесса. Гистобактериоскопическое исследование по Цилю-Нильсену установило обилие кислотоустойчивых бактерий в стенке полости распада или гнойно-некротическом очаге, что соответствует острому прогрессирующему туберкулезному процес-

са. Выраженные экссудативные изменения в легком также не укладывались в морфологическую картину организующегося Т. Обнаруженные при обычной микроскопии или ИГХ цитомегалические клетки в «псевдокапсуле» давали возможность отнести формирующиеся фиброзные изменения к проявлениям сочетанной ЦМВИ и верно оценить активность туберкулеза (рис. 1).

Довольно часто встречающееся сочетание пнемоцистной пневмонии и ЦМВИ обычно не вызывало затруднений ввиду очень типичных гистологических проявлений каждого из этих заболеваний. ПП проявлялась наличием в просвете альвеол эозинофильного «пенистого» экссудата с мелкими слабо базофильными округлыми включениями возбудителя. ШИК-реакция, гистобактериоскопия по Грам-Вейгерту, Броун-Хоппс обнаруживали возбудителя, причем реакция на фибрин была отрицательной. ЦМВИ сопровождалась формированием типичных крупных клеток с увеличенным ядром с перинуклеарным просветлением, так называемых клеток «совиного глаза» (рис. 2). Диагностические сложности возникали на поздних стадиях заболевания, когда развивались выраженные склеротические изменения в легких, очень сходные по микроскопической картине с организующейся бактериальной пневмонией и формированием карнификации легкого, с организацией перифокальных экссудативных явлений при заживающем туберкулезе. ИГХ-исследование с антителами Anti-Pneumocystis Jiroveci и Anti-Cytomegalovirus достоверно выявляли инфекционный агент в тканях легкого и регионарных лимфатических узлах. Причем, данный метод исследования выявлял цитомегаловирус и в клет-

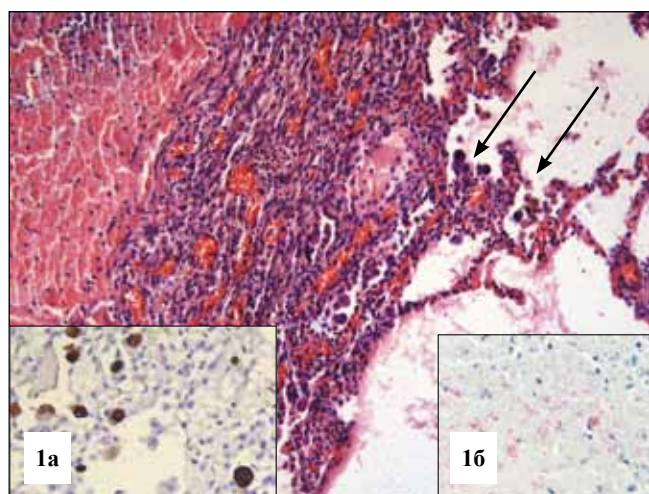


Рис. 1. Сочетанное поражение легких: туберкулез и ЦМВИ (ЦМВ-клетки указаны стрелками) с формированием фиброзной «псевдокапсулы» вокруг казеозно-некротического очага. Окраска гематоксилином и эозином, X400. На врезках: 1а – обилие кислотоустойчивых бактерий в казеозном очаге, окраска по Цилю-Нильсену, X1000, 1б – клетки с цитомегаловирусной трансформацией, иммуногистохимическая реакция, X200.

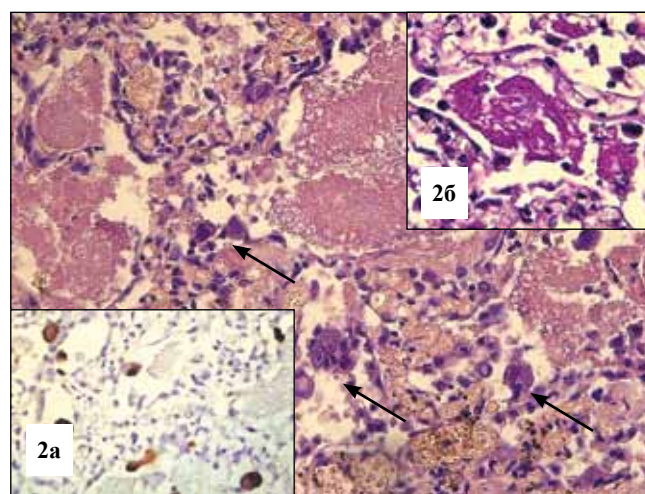


Рис. 2. Пнемоцистная пневмония в сочетании с ЦМВИ (ЦМВ-клетки указаны стрелками), окраска гематоксилином и эозином, X400. На врезках: 2а – цитомегаловирусная трансформация альвеолярного эпителия, иммуногистохимическая реакция, X200, 2б – пнемоцисты в просвете альвеол, ШИК-реакция, X200.

ках, которые визуально не были изменены, то есть еще не подверглись цитомегалической трансформации.

Морфологическая диагностика сочетания Т и бактериальной пневмонии вызывала затруднения по причине того, что при специфическом процессе в условиях глубокой иммуносупрессии не формировалось типичного гранулематозного воспаления. Т протекал с развитием гнойно-некротических периваскулярных очагов, которые были практически идентичны фокусам воспаления при бактериальной пневмонии с микроабсцедированием. Отсутствие связи воспалительных очагов с сосудами и реактивные изменения во внутригрудных лимфоузлах косвенно свидетельствовали в пользу пневмонии. Пиемические очаги в легких при септическом процессе располагались периваскулярно и обнаружение кокковых эмболов в сосудах позволяло дифференцировать Т и септические очаги. Выполнение мазков-отпечатков легкого и изучение цитологических препаратов с окраской по Цилю-Нильсену, Романовскому-Гимзе, Граму давали возможность довольно точно предположить этиологический фактор. Последующая гистобактериоскопия с применением широкого ряда методик также подтверждала сочетание фокусов специфического и неспецифического воспаления в легких (рис. 3).

Т и ветряная оспа (генерализованная с легочным поражением), сочетанное бактериально-вирусное поражение, характеризовались различными по морфологическому строению очагами воспаления. Однако, картина геморрагического воспаления, которым является ветряная оспа, была стерта за счет выраженной экссудативной тканевой реакции вокруг гнойно-некротических очагов туберкулезного поражения с резким полнокровием сосудов.

При морфологическом исследовании одного из секционных случаев были выявлены некротические фокусы с преобладанием эозинофильной инфильтрации. Комплексное ИГХ-исследование с использованием спектра инфекционных антител выявило цитомегаловирусное поражение. Параллельное проведение ШИК-реакции в этих же фрагментах визуализировало ШИК-положительные структуры мицелия гриба *Aspergillus*. Таким образом, было установлено сочетанное вирусно-микотическое поражение легких (рис. 4).

В одном из аутопсийных исследований на основании обзорной микроскопии и окраски по ван Гизону была заподозрена бактериальная пневмония с формированием подострого абсцесса и явлениями карнификации. При комплексном ИГХ-исследовании в некротических массах полости распада найдены микобактерии туберкулеза. В перифокальной зоне, расцененной как участки карнификации, в организующемся экссудате обнаружены скопления пневмоцист, а в умеренно фиброзированной интерстиции – цитомегаловирусные клетки. То есть имел место комбинированный инфекционный процесс, обусловленный тремя типами аген-

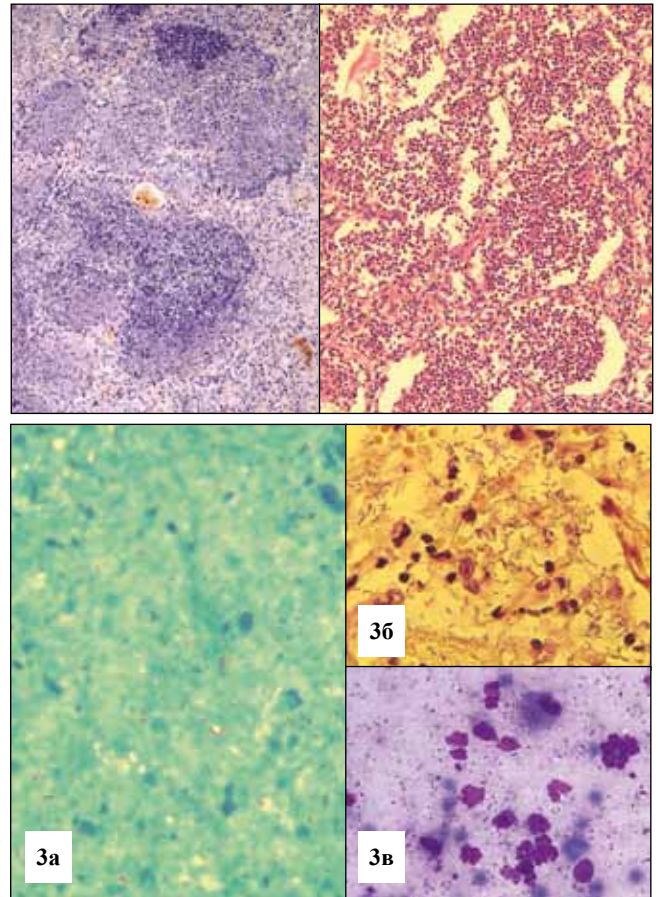


Рис. 3. Гнойно-некротические фокусы при туберкулезе с отсутствием продуктивного компонента воспаления (слева); фибринозно-гнойная бактериальная пневмония (справа), окраска гематоксилином и эозином, X200.

3а – кислотоустойчивые бактерии в казеозно-некротическом очаге, окраска по Цилю-Нильсену, X1000;

3б – грам-отрицательная флора в воспалительном фокусе при бактериальной пневмонии, окраска по Броун-Хоппс, X1000;

3в – кокковая флора в мазке-отпечатке легкого при бактериальной пневмонии, окраска по Романовскому-Гимзе, X1000

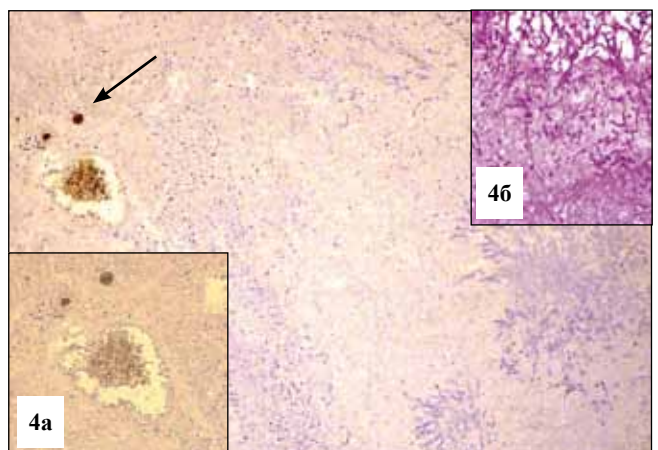


Рис. 4. ЦМВ-клетки в некротическом очаге (слева, указаны стрелкой) и мицелий гриба (справа). иммуногистохимическая реакция, X200. На врезках: 4а – ЦМВ-клетки (фрагмент), иммуногистохимическая реакция, X400, 4б – мицелий гриба, ШИК-реакция, X200

тов – вирусной природы, бактериальной и простейшие (рис. 5).

Патологические изменения при сочетанном поражении локализовались в одном или в обоих легких, чередовались в различных сегментах одного легкого. При комплексном гистологическом исследовании определяли несколько возбудителей и в одном поле зрения. Макро- и микроскопическая картина была стерта вследствие сочетания морфологических легочных проявлений нескольких заболеваний у одного больного. Активность процессов в легких могла иметь различный характер, например, одно заболевание остро прогрессировало, а другое протекало подостро. Если при остро протекающем воспалении гистобактериоскопические методы исследования обычно позволяли обнаружить возбудителей инфекции, то при формирующихся фиброзных изменениях они были трудно определяемы и приходилось применять методы молекулярной диагностики.

Деструктивные изменения в легких с формированием полостей распада установлено у 19 умерших (52,8%). Полости распада в легких чаще были проявлением одного из заболеваний и встречались обычно при Т, бактериальной пневмонии с абсцедированием, септическом поражении, изредка при пневмоцистной пневмонии.

Помимо уточнения строения фокусов воспаления с выявлением возбудителя инфекции, необходимо было дифференцировать перифокальные экссудативные реакции, явления организации при разрешении воспалительного процесса.

При формулировании патологоанатомического диагноза предпочтение отдавалось наиболее обширным процессам, а также имеющим признаки острого прогрессирования; генерализованные процессы обычно

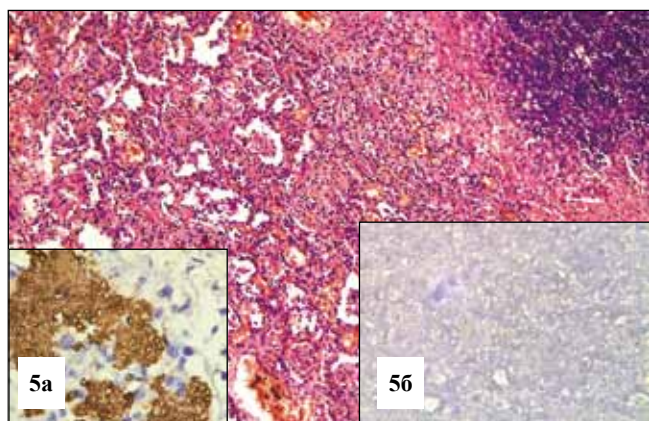


Рис. 5. Стенка туберкулезной каверны с перифокальными явлениями организации, обусловленными ЦМВИ и ПП, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. На врезках: 5а – пневмоцисты в просвете альвеол, иммуногистохимическая реакция, $\times 200$. 5б – микобактерии в содержимом каверны, иммуногистохимическая реакция, $\times 1000$.

имеют преимущество перед локальными изменениями. В случаях невозможности определения приоритета какой-либо одной из вторичных инфекций и значимости обоих в процессе танатогенеза, они трактовались как равноценные. Такие заболевания относились к категории ВИЧ-инфекция с проявлениями множественных инфекций и порядок их перечисления в диагнозе оставался на усмотрение патологоанатома.

Заключение

Морфологическая картина сочетанных ВИЧ-ассоциированных инфекций характеризовалась стертой типичных гистологических признаков на фоне тяжелейшего иммунодефицита, различной активностью одновременно протекающих в легких инфекций. Для микроскопической дифференциальной диагностики сочетанных поражений, выявления этиологического агента и правильной оценки активности воспалительных явлений необходимо применять комплексное морфологическое исследование материала с учетом индивидуальных особенностей в каждом отдельном случае.

Литература

1. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Арх. патологии. – 2010. – № 2. – С. 26-30.
2. Анализ причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / Т.Н. Ермак [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2010. – №3. – С. 19-22.
3. Ермак Т.Н. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных: чудес не бывает / Т.Н. Ермак, А.В. Перегудова, Б.М. Груздев // Терапевт. арх. – 2006. – №11. – С. 80-81.
4. Легочная патология у больных ВИЧ-инфекцией / Т.Е. Васильева [и др.] // Терапевт. арх. – 2007. – №11. – С. 31-35.
5. Михайлова Л.А. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции и туберкулезу / Л.А. Михайлова, И.Г. Шинкарева, О.П. Фролова // Пробл. туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – 2010. – №9. – С. 2-11.
6. Морфологическая диагностика ВИЧ-ассоциированных инфекций легких / Ю.Г. Пархоменко [и др.] // Сб. науч. тр.: К 85-летию со дня рождения засл. деятеля науки, проф. М.М. Авербаха. – М., 2010. – С. 257-259.
7. Пархоменко Ю.Г. Патология легких при ВИЧ – ассоциированных инфекциях / Ю.Г. Пархоменко, Ю.Р. Зюзя, О.А. Тишкевич // Арх. патологии. – 2008. – №6. – С. 44-48.
8. Поражения нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией / Н.Г. Литвинова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – №4. – С. 24-27.
9. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара Москвы / В.И. Шахгильдян [и др.] // Терапевт. арх. – 2008. – №11. – С. 10-17.
10. Туберкулезное поражение плевры у больных с ВИЧ-инфекцией – особенности течения, диагностики и лечения / В.Н. Зимина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 9. – С. 27-32.

11. Цинзерлинг В.А. Важнейшие проблемы морфологической диагностики при ВИЧ-инфекции / В.А. Цинзерлинг // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2009. – №2. – С. 31-37.
12. Harries A. TB/HIV: a clinical Manual / A. Harries, D. Maher. – Geneva: World Health Organization, 2002. –143 p.

HIV-ASSOCIATED LUNGS INFECTION – MORPHOLOGICAL VERIFICATION AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Y.P. Ziuzia, Y.G. Parkhomenko, V.N. Zimina, D.M. Fligil

Composite infectious HIV-associated lung injury in 14.2% incidents cited by the post-mortem investigations of persons with immunosuppression. Often we met a combination of tuberculosis and toxoplasmosis infection – 7 pers., 19.4%, pneumonia (PCP) and CMVI – 6 pers., 16.6%, tuberculosis and bacterial pneumonia – 5 pers., 13.8 % cent had other combinations. Microscopic picture of combined HIV-associated infections characterized by absence of typical morphological characteristics against a backdrop of severe immunodeficiency, different activity simultaneously occurring infections in the lungs. Morphological differential diagnosis combined lung infections should be integrated with a wide range of modern research methods to identify etiological agents, as well as to correctly assess the activity of inflammation.

Keywords: pathological anatomy, HIV, opportunistic infections, lungs

Сведения об авторах:

Зюзя Юлия Рашидовна – к.м.н., врач-патологоанатом, Инфекционная клиническая больница № 2 ДЗ г. Москвы, ГБУЗ Туберкулезная клиническая больница №7 ДЗ г. Москвы. 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3. E-mail: zuzaju@mail.ru. Тел. 8-499-268-25-30 89165502895, 84992682526

Пархоменко Юрий Георгиевич – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории инфекционной патологии ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, зав. отд. патологической анатомии Инфекционной клинической больницы № 2 ДЗ г. Москвы. 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3, E-mail: morfolhum@mail.ru. Тел. 8-495-365-23-07

Зимина Вера Николаевна – к.м.н., врач-фтизиатр ГБУЗ Туберкулезная клиническая больница № 7 ДЗ г. Москвы. 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3. E-mail: vera-zim@yandex.ru. Тел. 8-499-268-27-70

Флигиль Давид Михайлович – к.м.н., руководитель Фтизиопатологоанатомического центра при ГБУЗ Туберкулезная клиническая больница №7 ДЗ г. Москвы. 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3. E-mail: fligr@yandex.ru. Тел. 8-499-268-66-26.

МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ САРКОМА ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ФИБРОЗНО – ХОНДРОМАТОЗНОЙ ГАМАРТОМЫ (клинико-морфологическое наблюдение)

И.В.Васин¹, В.А.Васин¹, М.В.Мнихович², С.В.Снегур¹

¹ ОГУЗ «Областная клиническая больница», г. Рязань

² ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г. Москва

В статье приводится клинико-анатомическое наблюдение редко встречающейся малигнизированной гамартомы легкого. Проведен анализ литературных данных, указывающих на редкость обнаружения подобных опухолей.

Ключевые слова: гамартома, саркома легкого

Болезни органов дыхания относятся к наиболее распространенным заболеваниям с высокими показателями летальности, в связи с этим усиливается клинико-морфологический интерес к этой патологии легких [1, 2, 4, 7, 8]. В группу новообразований легких включены и так называемые «опухолевидные структуры», которые по своей природе можно отнести и к истинным опухолям и к опухолеподобным процессам, которые могут их напоминать [7].

Наиболее ярким примером опухолевых образований может являться гамартома легких. Это новообразование «дисэмбрионального» генеза, построенное из тканей, свойственных данному органу. В ее состав входят тканевые элементы, составляющие стенку бронха: хрящевая, жировая, фиброзная, гладкомышечная ткань, кровеносные сосуды и элементы альвеолярного или бронхиального эпителия. Большинство гамартом располагается в периферических отделах легкого, нередко субплеврально. Злокачественная трансформация гамартом происходит чрезвычайно редко [1,4,6,7,8]. Несмотря на более чем вековую историю существования гамартомы легкого как самостоятельной нозологической формы, до сих пор общие представления о ней среди врачей размыты и зачастую неверны.

Среди доброкачественных опухолей легкого гамартома является одним из наиболее часто встречающихся доброкачественных образований, составляющих более их половины [5]. По локализации различают центральные, и чаще периферические опухоли, представленные, в основном, единичным узлом, расположенным субплеврально. Опухоли, обычно, протекают бессимптомно и выявляются случайно при профилактических рентгенологических обследованиях. В зависимости от преобладания того или иного компонента в опухоли

различают: хондроматозную, фиброматозную, липоматозную, лейомиоматозную и некоторые другие разновидности гамартом. Хондроматозная гамартома составляет почти 50% среди всех доброкачественных новообразований легкого. Этим объясняется возросший интерес к данной опухоли, особенно в связи с расширением показаний к операциям на органах грудной клетки, когда особую важность приобрели вопросы морфологической дооперационной диагностики периферических солитарных новообразований легких [3, 4,6,7].

По макроскопической картине иногда выделяется кистозная форма гамартомы [7]. В 9,2% случаев отмечается связь этого новообразования со стенкой бронха.

В целом ряде публикаций сообщается об отдельных случаях малигнизации гамартом легкого, иногда с гистологической картиной хондроматозной или фиброматозной саркомы [1,4,7,8].

В качестве примера приводим наше наблюдение злокачественной многокомпонентной мезенхимальной опухоли, возникшей на фоне гамартомы.

Больная С., 36 лет. Поступила 15/01-08 г. в отделение грудной хирургии ОКБ г. Рязани с жалобами на кровохаркание, возникшее внезапно за неделю до поступления.

Рентгенологически: в нижней доле левого легкого обнаружено опухолевидное образование округлой формы диаметром до 4-см. Проведено бронхоскопическое исследование с биопсией опухолевой ткани. При осмотре бронхов – устья В-8, В-10 деформированы. Дистальнее устьев В-8 и В-9 просветы бронхов отсутствуют. Определяется полость с неровной внутренней поверхностью, со сгустками крови в просвете, пульсирующими кровеносными сосудами в ее стенке.

Больной проведена операция – торакотомия слева и лобэктомия нижней доли левого легкого. Послеоперационный период протекал без осложнений. После выписки больная направлена в Областной клинический онкологический диспансер для дальнейшего наблюдения и лечения.

При макроскопическом исследовании операционного материала: нижняя доля левого легкого размером 11×8×5 см, стенка нижнедолевого бронха утолщена до 0,3-0,4 см, плотная, в просвете – свертки крови. На расстоянии 1 см от края резекции к долевному бронху прилежит многокамерное опухолевидное образование диаметром 3-4 см, сообщающееся с просветом бронха. В просвете кист – свертки крови. Стенки кист утолщены до 1 см, внутренняя поверхность гладкая. Прилежащая легочная ткань склерозирована, полнокровная. Перибронхиальные лимфатические узлы до 0,5 см в диаметре, белесоватые, антракотичные. Край резекции бронха макроскопически не изменен.

При цитологическом исследовании отпечатков с опухоли определяются гроздевидные эпителиальные комплексы с наличием повсеместно по всем полям зрения мелких железистоподобных образований или небольших групп эпителиальных и стромальных клеток с наличием зрелых хрящевых клеток.

При микроскопическом исследовании в опухолевой ткани выявляются мелкие кисты, стенки которых представлены дольками хрящевой ткани (рис. 1), гигантские клетки с клеточным атипизмом (рис. 2), в которых выявляются митозы (рис. 3). По периферии определяются каналы, выстланные призматическим эпителием. В стенке кист среди хрящеподобной ткани встречаются очаги обызвествления с формированием патологических костных балок и разрастаниями фиброзно – миксоматозной ткани (рис. 4), участки ангиоматоза и круглоклеточные инфильтраты.

Учитывая макро-микроскопическую картину опухолевой ткани, процесс верифицирован как злокаче-

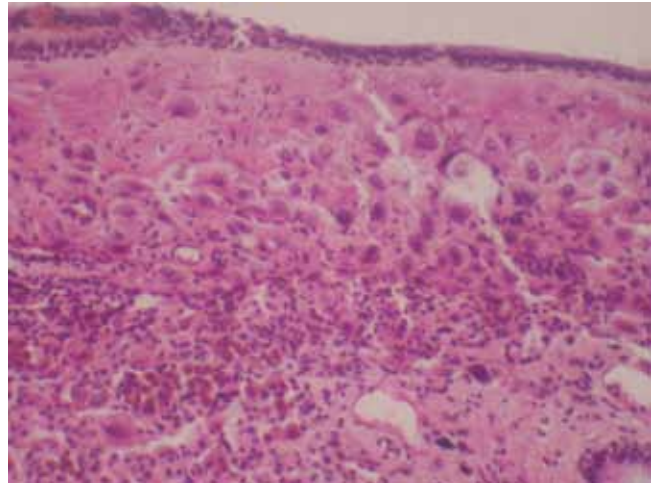


Рис. 2. Гистологическая картина опухолевой ткани с выраженным клеточным атипизмом. Окраска гематоксилином и эозином, х 150

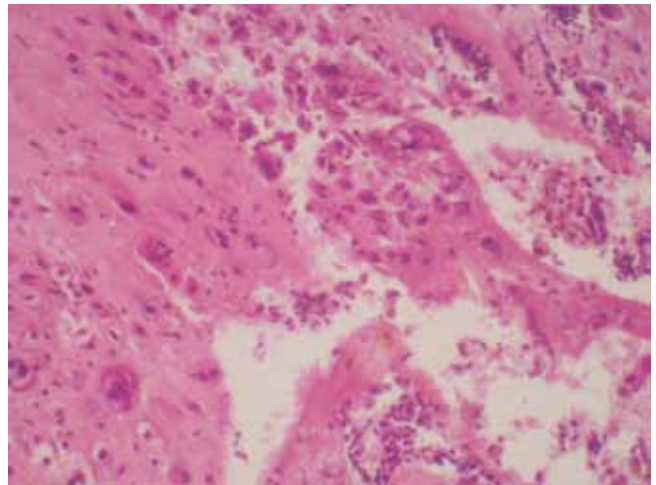


Рис. 3. Опухолевые клетки с большим количеством патологических митозов. Окраска гематоксилином и эозином, х 180

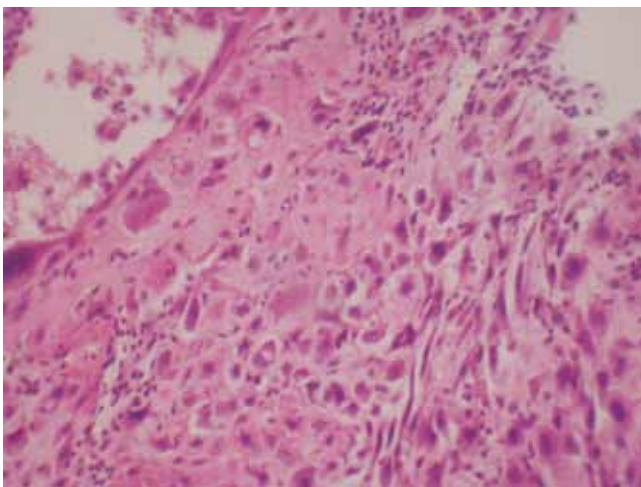


Рис. 1. Стенка кисты с разрастанием опухолевой ткани. Окраска гематоксилином и эозином, х 100

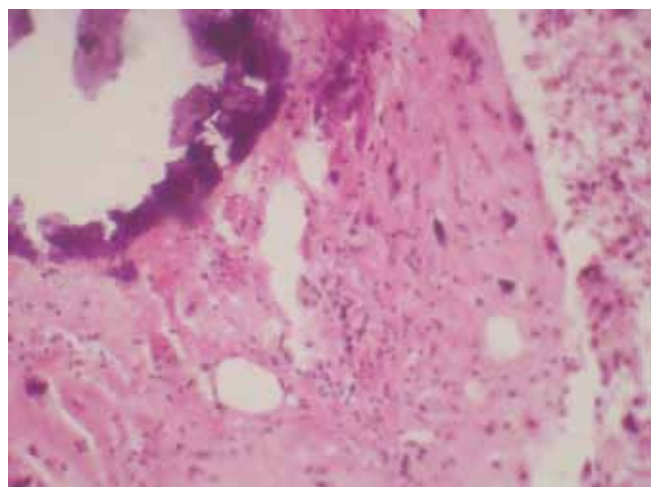


Рис. 4. Очаги обызвествления среди опухолевой ткани. Окраска гематоксилином и эозином, х 100

ственная мезенхимальная опухоль на фоне фиброзо-хрящевой гамартомы.

Таким образом, приведено довольно редкое наблюдение злокачественной мезенхимальной опухоли, развившейся, вероятнее всего, на фоне гамартомы.

Литература

1. Блинов Н.Н. Малигнизированные гамартомы легких / Н.Н. Блинов, А.Е. Колосов // *Вопр. онкологии*. – 1977. – Т.23, № 4. – С. 69-72.
2. Блинов Н.Н. Клинико-морфологическая характеристика диморфного рака легкого / Н.Н. Блинов, А.Е. Колосов // *Вопр. онкологии*. – 1981. – № 2. – С.13-17.
3. Редкие заболевания легких / И.В. Васин [и др.] // *Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. – 2007. – № 2. – С.123–127.
4. Григорьева С.П. Редкие злокачественные опухоли легких / С.П. Григорьева, М.Г. Ревзис // *Вопр. онкологии*. – 1979. – Т. 25, № 1-2. – С. 48–55.
5. Перельман М.И. Доброкачественные опухоли легких / М.И. Перельман, Б.И. Ефимов, Ю.В. Бирюков. – М.: Медицина, 1981. – 239 с.
6. Бластома легкого / К.А. Павлов [и др.] // *Медицинская визуализация*. – 2006. – № 1. – С.67–68.
7. Самсонов В.А. Опухоли и опухолеподобные поражения легких / В.А. Самсонов. – Петрозаводск, 1995. – 253 с.
8. Трахтенберг А.Х. Злокачественные неэпителиальные опухоли легких / А.Х. Трахтенберг, Ю.В. Бирюков, Г.А. Франк. – М.: Медицина, 1998. – № 4. – С. 42–45.

MULTICOMPONENT SARCOMA OF LUNG ON THE BACKGROUND OF FIBROSED-HONDROMATIZED HAMARTOMAS (clinical-morphological observation)

I.V. Vasin, V.A. Vasin, M.V. Mnihovitch, S.V. Snegur

In the article there are clinical and anatomical observations of rare malignized lung hamartomas. Analysis of literary evidence quite detect such tumors. Awareness of the health care worker on the clinico-morphological pattern malignized hamartomas is important from the point of view of their differential diagnosis.

Keywords: hamartomas, sarcoma of lung

Сведения об авторах:

Васин Игорь Владимирович – канд. мед. наук, заведующий отделением патологической анатомии Областной клинической больницы г. Рязани, 390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 3А

Васин Владимир Артамонович – канд. мед. наук, доцент, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии Областной клинической больницы г. Рязани, 390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 3А

Мнихович Максим Валерьевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, Москва; mnichmaxim@yandex.ru

Снегур Светлана Владимировна – врач-патологоанатом отделения патологической анатомии Областной клинической больницы г. Рязани, 390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 3А

© Коллектив авторов, 2012

УДК 616.94-022.76.851.214:616.411-008.1

ПНЕВМОКОККОВЫЙ СЕПСИС НА ФОНЕ ГИПОСПЛЕНИЗМА

Ю.Г. Пархоменко^{1,2}, Н.В. Мозгалёва^{1,2}

¹ ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г. Москва.

² Инфекционная клиническая больница № 2 ДЗ г. Москвы

Приведено клинико-морфологическое наблюдение пневмококкового сепсиса у двух больных со снижением функции селезенки после спленэктомии и при врожденной агенезии селезенки. В обоих случаях наблюдается фульминантное течение болезни со стертыми клиническими проявлениями и схожими морфологическими изменениями, представленными лимфоидно-макрофагальными гранулемами в различных органах.

Ключевые слова: пневмококковый сепсис, спленэктомия, агенезия селезенки

Сепсис – одно из наиболее тяжелых инфекционных заболеваний, нередко заканчивающееся летальным исходом. Среди возбудителей сепсиса превалирует гнойная микрофлора. Однако идентификация возбудителей с целью назначения этиотропного лечения требует определенного времени. Важную роль в установлении возбудителя сепсиса играют особенности клинической картины болезни и ее первых симптомов, которые неразрывно связаны с особенностями иммунного статуса больного. Случаи развития сепсиса в условиях гипоспленизма – снижения функции селезенки вследствие ее удаления, врожденной агенезии и других причин – практически не описаны в патологоанатомической практике, поэтому считаем целесообразным поделиться наблюдением сепсиса в условиях гипоспленизма.

Больная С., 34 лет, поступила с жалобами на слабость, тошноту, общее недомогание, лихорадку до 39°C в течение суток. Из анамнеза: ВИЧ-инфекция в течение 10 лет, хронический вирусный гепатит С, злоупотребляет алкоголем (последний раз накануне госпитализации); год назад была выполнена спленэктомия (причину выяснить не удалось). Состояние средней тяжести, в сознании, заторможена, АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 84 в минуту, ЧДД 18 в минуту, в легких влажные хрипы, отмечается увеличение печени, менингеальные знаки отсутствуют. Состояние с отрицательной динамикой, развился эпизод психомоторного возбуждения с галлюцинациями, расцененный как алкогольный делирий, после которого больная впала в кому. Отмечался акроцианоз, похолодание дистальных отделов конечностей, мраморность кожных покровов. ЧСС до 120 в минуту, АД 50/30 мм рт. ст., ЧДД 10 в мин. Общий анализ крови – лейкоцитоз $22,3 \times 10^3/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом 32%. Выполнена лумбальная пункция – цитоз 3 кл/мкл, белок 0,4 г/л, глюкоза 0,1 ммоль/л, реакция Панди +, в мазке единичные лимфоциты; при посеве выделен

Streptococcus pneumoniae. Смерть наступила через сутки после госпитализации.

Ребенок А., 6 лет, поступил с жалобами на резкую слабость, головную боль, недомогание, повышение температуры до 39°C. Заболел остро накануне вечером, когда появились вышеуказанные жалобы. Состояние при поступлении тяжелое, в сознании, вял, заторможено. Сыпи нет. АД 80/60 мм рт.ст., ЧСС 105 в минуту, ЧДД 21 в минуту, хрипов нет. Менингеальные знаки сомнительны. В общем анализе крови лейкоцитоз $14 \times 10^3/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом 28%. Заподозрен септический процесс, взята кровь на посев, назначена антибиотикотерапия. Состояние прогрессивно ухудшалось, нарастал цианоз, одышка, на фоне прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности наступила смерть больного. В крови выделен *Streptococcus pneumoniae*.

На вскрытии в обоих случаях имели место множественные кровоизлияниями во внутренних органах при отсутствии кожных высыпаний. Мягкие мозговые оболочки отечные, полнокровные. У больной С. в левом яичнике обнаружены гнойные метастазы размерами 0,3-0,5 см. У ребенка А. при исследовании органов брюшной полости обращало на себя внимание отсутствие селезенки, которая при более пристальном осмотре была обнаружена в левом поддиафрагмальном пространстве в виде узелка диаметром 0,8 см. Проявлений септикопиемии макроскопически выявлено не было.

При микроскопическом исследовании в обоих случаях мягкие мозговые оболочки утолщены за счет отека и рыхлой диффузной инфильтрации, состоящей преимущественно из лимфоцитов и макрофагов с примесью единичных полиморфноядерных лейкоцитов, очагово пропитаны эритроцитами. В веществе головного мозга периваскулярный и перицеллюлярный отек, васкулиты. В легких и портальных трактах печени у ребенка А. и в почечном интерстиции у больной С. обнаружены

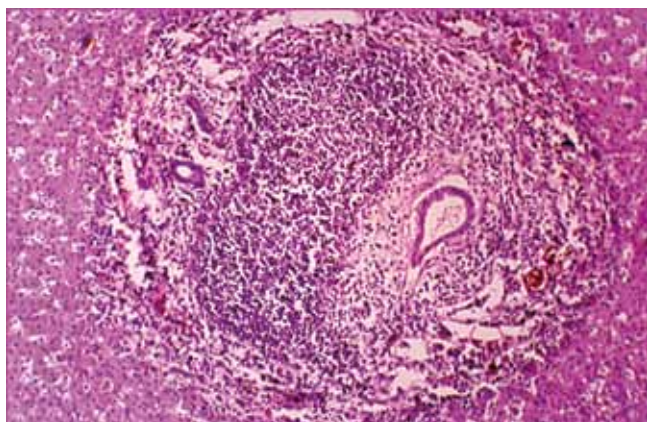


Рис. 1. Пневмококковый сепсис: лимфоидно-макрофагальная гранулема в печени; окраска гематоксилином и эозином; x200.

очаговые гранулемоподобные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов и макрофагов (рис. 1). В левом яичнике у больной С. гранулема с включением полиморфноядерных лейкоцитов.

После удаления селезенки развивается симптомокомплекс под названием «постспленэктомический синдром», проявляющийся, в частности, склонностью к развитию септических состояний [1,4]. При этом по результатам различных исследований, более 50% септических осложнений в послеоперационном периоде после спленэктомии вызваны пневмококками [7,8]. Это связано с дефицитом опсонинов, вырабатываемых селезенкой и, как следствие, снижением фагоцитарной способности нейтрофилов в отношении инкапсулированных бактерий, к которым относятся пневмококки [5]. Постспленэктомический сепсис характеризуется бурным развитием и высокой частотой летальных исходов (50-70 %), от момента начала заболевания до наступления смерти проходит от нескольких часов до нескольких дней [2,6]. При этом клинически преобладает общий интоксикационный синдром при слабо выраженной органной патологии, отсутствии внешних проявлений септикопиемии (кожных высыпаний).

В обоих случаях мы можем наблюдать fulminантное течение болезни с быстрым наступлением леталь-

ного исхода при стертых клинических и морфологических проявлениях септикопиемии.

Общей морфологической особенностью двух случаев является формирование в острой фазе заболевания лимфо-макрофагальных гранул, отвечающих традиционному понятию гранулематозного воспаления, как разновидности хронического [3].

Вследствие быстрого прогрессирования заболевания возникает необходимость назначения этиотропного лечения до получения бактериологического подтверждения, следовательно, необходимо помнить о высокой вероятности генерализованной пневмококковой инфекции у больных с гипоспленизмом.

Литература

1. Органосохраняющая хирургия селезенки / Е.Г. Григорьев [и др.]; под общ. ред. Е.Г. Григорьева, К.А. Апарцина. – Н.: Наука, 2001. – 397 с.
2. Лечебная тактика при травме селезенки у детей / Э.А. Степанов [и др.] // Клинич. хирургия. – 1984. – № 6. – С. 4-7.
3. *Струков А.И.* Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни / А.И. Струков, О.Я. Кауфман. – М.: Медицина, 1989. – 184 с.
4. Проблемы послеоперационных гнойно-септических осложнений при травме живота с повреждениями селезенки в свете иммунных нарушений / Э.Б. Усеинов [и др.] // Хирургия. – 2006. – № 2. – С. 69-72.
5. *Шапкин Ю.Г.* Иммунный статус в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу повреждений селезенки / Ю.Г. Шапкин, В.Ф. Киричук, В.В. Масляков // Хирургия. – 2006. – № 2. – С. 14-17.
6. *Rodriguez Gomez M.* A fulminant course of infection after splenectomy. / M. Gomez Rodriguez, U. Oehler, B. Helpap // Urologe A. – 1998. – Vol. 37, № 1. – P. 86-89.
7. *Sorrells D.L.* Septic complications after splenectomy for sickle cell sequestration crisis/ D.L. Sorrells, T.B. Morrissey, M.F. Brown // Pediat. Surg. Int. – 1998. – Vol 13, № 2-3. – P. 100-103.
8. Systemic pneumococcal disease after staging splenectomy for Hodgkin's disease 1969-1980 without pneumococcal vaccine protection: a follow up study 1994 / A. Foss Abrahamsen [et al.] // Eur J Haematol. – 1997. – Vol. 58, № 2. – P. 73-77.

PNEUMOCOCCAL SEPSIS DURING HYPOSPLENIA

Yu.G. Parkhomenko, N.V. Mozgaleva

Clinico-morphological observation of the pneumococcal sepsis in two patients with depression of spleen function after splenectomy and with congenital spleen agenesis is presented. The fulminant course of infection with low clinical manifestations and similar morphological changes, which are presented by lymphoid-macrophagal granulomas in different organs, was observed in both cases.

Keywords: pneumococcal sepsis, splenectomy, spleen agenesis.

Сведения об авторах:

Пархоменко Юрий Георгиевич – д-р мед. наук, профессор, зав. лаб. инфекционной патологии ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, зав. патологоанатомическим отделением Инфекционной клинической больницы № 2 г. Москвы, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3; тел. 84953652307, e-mail: morfolhum@mail.ru

Мозгалёва Наталья Владимировна – м.н.с. лаборатории инфекционной патологии ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН; врач-патологоанатом Инфекционной клинической больницы № 2 г. Москвы, 105275, Москва, 8-я улица Соколиной горы, 15; тел.: 84953650810, e-mail: skynat-3kc@yandex.ru

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТСПЛЕНЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

О.В. Макарова, В.В. Нечай, Т.И. Хомякова, А.М. Косырева

ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г. Москва

В отдаленные сроки после спленэктомии у мышей Balb/c наблюдалось развитие вторичного иммунодефицита, проявлявшегося акцидентальной инволюцией тимуса, реактивными изменениями лимфатических узлов, интерстициальной пневмонией с затяжным течением и микроабсцессами в печени, развитием хронического катарального колита с дисбиозом и повышением уровня эндотоксина, реактивными изменениями в тонкой кишке.

Ключевые слова: спленэктомия, тонкая кишка, толстая кишка, вторичный иммунодефицит.

Спленэктомия – широко распространенная операция, показаниями к выполнению которой являются травмы селезенки, тромбоцитопеническая пурпура, синдром гиперспленизма, хронические лейкозы [2, 5]. В отдаленные сроки после спленэктомии развивается постспленэктомический синдром, характеризующийся вторичным иммунодефицитным состоянием, развитием и тяжелым течением острых и хронических инфекционно-воспалительных осложнений [1, 10, 11]. При вторичных иммунодефицитных состояниях различной этиологии развиваются воспалительные процессы в барьерных органах, таких как тонкая и толстая кишка [6, 8, 9]. Однако на сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе нет работ, посвященных изучению возникающих в отдаленные сроки после спленэктомии морфологических изменений органов иммунной системы, внутренних органов, тонкой и толстой кишки в сочетании с оценкой нарушений состава микрофлоры.

Цель работы – изучение патоморфологических изменений органов иммунной системы, внутренних органов, тонкой и толстой кишки, изменений просветной микрофлоры толстой кишки при экспериментальном постспленэктомическом синдроме.

Материалы и методы

Работа была выполнена на 50 мышах-самцах линии Balb/c массой тела 18-20 г (питомник Столбовая). Содержание животных и эксперимент проводились в соответствии с приказом МЗ СССР № 755 от 12.8.1977. Мыши были разделены на три группы: контрольную группу (10 мышей), и две опытные группы (по 20 мышей) со сроками выведения из эксперимента на 30-е и 60-е сут после спленэктомии. Мышам опытных групп выполняли спленэктомию под эфирным наркозом с соблюдением правил асептики, в послеоперационном периоде терапия антибиотиками не проводилась. Ги-

стологическому исследованию подвергали кусочки двенадцатиперстной, тощей, подвздошной и ободочной кишки, легких, печени, тимуса, аксиллярные лимфатические узлы. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, по Шиффу, альциановым синим. Проводили морфометрическое исследование структурных компонентов тонкой и толстой кишки. Для оценки просветной микрофлоры толстой кишки (КОЕ/г в Ig10) проводили посев на селективные среды: бифидо-, лактобак-, энтерококк-агар и среду Эндо (HiMedia, Индия). Уровень эндотоксина (eU/ml) в сыворотке крови определяли с помощью хромогенного теста (LAL Chromogenic Endpoint assay Hycal[®] biotech).

Результаты и их обсуждение

У мышей контрольной группы не было обнаружено патологических изменений ни в одном из отделов кишки, а также во внутренних органах.

На 30-е и 60-е сут после спленэктомии в тонкой кишке развиваются реактивные изменения, которые характеризуются статистически значимым уменьшением показателей глубины крипт, увеличением процентного содержания лимфоцитов среди клеточных элементов стромы, повышением митотической активности эпителия. В двенадцатиперстной кишке, кроме того, наблюдается увеличение численности относительного количества нейтрофилов в строме слизистой оболочки вследствие ее топографо-анатомической близости к месту операции.

На 30-е сут после спленэктомии при морфологическом исследовании ободочной кишки наблюдалась картина хронического катарального колита: очаговая дистрофия колоноцитов, уменьшение числа бокаловидных клеток, слабо выраженная очаговая инфильтрация стромы лимфоцитами и нейтрофилами. На 60-е сут после спленэктомии в ободочной кишке наряду с изменениями, описанными на 30-е сут, наблюдалось

Таблица 1

Морфометрическая характеристика толстой кишки у мышей линии Balb/c в отдаленные сроки после спленэктомии

увеличение митотической активности эпителиоцитов крипт, усиливалась воспалительная инфильтрация в строме с преобладанием нейтрофилов (рис.1). Число митозов на крипту увеличивалось в 40 раз, а процентное содержание нейтрофилов в инфильтрате увеличивалось в 3 раза к 60-м сут по сравнению с контролем (табл. 1).

Отмечалось увеличение средней высоты крипт. После спленэктомии прогрессивно нарушался состав просветной микрофлоры толстой кишки: статистически значимо уменьшалось число лактозопозитивных энтеробактерий (с $5,9 \pm 0,4$ до $4,0 \pm 0,0$), *E. faecium* (с $8,5 \pm 0,4$ до $7,2 \pm 0,4$), лактобактерий (с $7,8 \pm 0,7$ до $6,6 \pm 1,5$), что по В.М. Бондаренко и соавт. (2003) соответствует дисбиотическому состоянию I-II степени. Концентрация эндотоксина в сыворотке крови у мышей после спленэктомии по сравнению с контролем ($14,2 \pm 5,5$) увеличивалась в 1,5 раза к 30-м сут ($22,6 \pm 1,9$) и резко снижалась в 4,5 раза к 60-м сут ($3,0 \pm 0,014$).

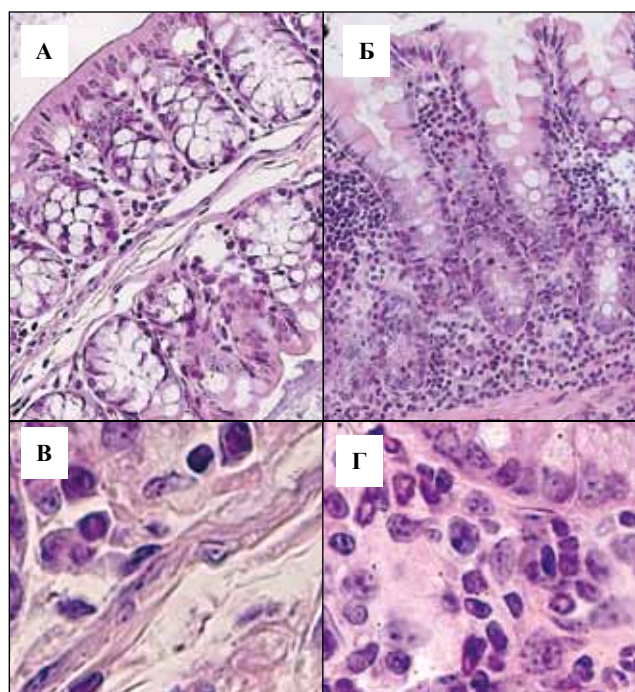


Рис. 1. Структурные изменения толстой кишки у мышей Balb/c в отдаленные сроки после спленэктомии: А, В – толстая кишки мыши контрольной группы; А – слизистая оболочка не утолщена, дистрофические и воспалительные изменения отсутствуют; В – в строме слизистой оболочки лимфоциты и гистиоциты. Б, Г – хронический катаральный колит в ободочной кишке на 60-е сут после спленэктомии; Б – утолщение слизистой оболочки, десквамативные и дистрофические изменения колоноцитов, воспалительная инфильтрация стромы слизистой оболочки, увеличение митотической активности эпителия крипт; Г – воспалительная инфильтрация стромы слизистой оболочки, представленная лимфоцитами, гистиоцитами и нейтрофилами. Окраска гематоксилином и эозином, А, Б – х 200; В, Г – х 630

№	Показатели	Группы			Достоверность различий
		Конт-рольная	Спленэктомия		
			30-е сут	60-е сут	
1	2	3			
1	Число крипт на 700 мкм	12,2±0,5	12,4±1,6	13,7±1,8	p(1-2) > 0,05 p(1-3) > 0,05 p(2-3) > 0,05
2	Средняя высота крипт, мкм	144,0±31,0	191,0±46,0	210,0±39,0	p(1-2) > 0,05 p(1-3) > 0,05 p(2-3) > 0,05
3	Объемная доля эпителия на крипту, %	23,0±4,0	33,0±6,2	33,0±4,3	p(1-2) > 0,05 p(1-3) > 0,05 p(2-3) > 0,05
4	Объемная доля стромы на крипту, %	41,0±1,6	33,0±7,1	31,0±3,5	p(1-2) > 0,05 p(1-3) < 0,05 p(2-3) > 0,05
5	Объемная доля бокаловидных клеток на крипту, %	28,0±2,8	20,0±8,2	19,0±4,2	p(1-2) > 0,05 p(1-3) < 0,05 p(2-3) > 0,05
6	Объемная доля инфильтрата на крипту, %	8,0±2,5	14,0±3,7	17,0±3,6	p(1-2) > 0,05 p(1-3) < 0,05 p(2-3) > 0,05
7	Процентное содержание эпителия на крипту	38,0±2,0	48,0±6,3	52,0±6,2	p(1-2) > 0,05 p(1-3) < 0,05 p(2-3) > 0,05
8	Процентное содержание бокаловидных клеток на крипту	34,0±1,2	26,0±6,5	14,0±3,7	p(1-2) > 0,05 p(1-3) < 0,05 p(2-3) > 0,05
9	Процентное содержание инфильтрата на крипту	28,0±1,2	26,0±3,4	34,0±2,4	p(1-2) > 0,05 p(1-3) > 0,05 p(2-3) > 0,05
10	Число митозов на крипту	0,05±0,09	0,47±0,01	2,0±0,35	p(1-2) < 0,05 p(1-3) < 0,05 p(2-3) < 0,05
11	Процентное содержание лимфоцитов в инфильтрате	39,0±3,3	42,0±4,2	30,0±4,1	p(1-2) > 0,05 p(1-3) > 0,05 p(2-3) < 0,05
12	Процентное содержание нейтрофилов в инфильтрате	4,0±0,9	5,5±3,8	15,0±1,9	p(1-2) > 0,05 p(1-3) < 0,05 p(2-3) < 0,05

В легких у всех мышей Balb/c на 30-е сут после спленэктомии выявлялись множественные очаги интерстициальной пневмонии с перифокальной эмфиземой (рис.2 А). В просвете бронхов определялись единичные клетки десквамированного эпителия, нейтрофилы. На 60-е сут после спленэктомии в легких у всех мышей наблюдалась очаговая интерстициальная пневмония с фиброзированием (рис.2 Г).

В печени на 30-е сут после спленэктомии выявлялась умеренная и выраженная дистрофия гепатоцитов и полиморфизм ядер, балочно-дольковая структура была сохранена. В дольках печени наблюдались очаговые микроабсцессы (рис.2 Б). На 60-е сут отмечались усиленная регенерация гепатоцитов, проявляющаяся в увеличении числа митозов и двуядерных гепатоцитов (рис. 2 Д).

В миокарде на 30-е сут после спленэктомии наблюдались контрактурные изменения кардиомиоцитов, размеры очагов контрактурных повреждений у разных животных варьировали от 5-7 кардиомиоцитов до 80-100 (рис. 2 В).

В тимусе на 30-е и 60-е сут определялась акцидентальная инволюция II-III стадии: картина «звездного неба» с очаговым опустошением коры, инверсией слоев, увеличением числа телец Гассала и формированием

кистоподобных полостей. В аксиллярных лимфатических узлах на 30-е и 60-е сут после спленэктомии выявлялись умеренно выраженные реактивные изменения: расширение светлых центров лимфоидных фолликулов с гибелью лимфоцитов, в части лимфоидных узелков светлые центры были представлены эпителиоидоподобными клетками; опустошение парокортикальной зоны; синусные реакции – расширение просветов синусов и их гистиоцитоз.

В отдаленные сроки после спленэктомии развивается вторичное иммунодефицитное состояние, характеризующееся акцидентальной инволюцией тимуса и реактивными изменениями лимфатических узлов, сопровождающееся развитием инфекционно-воспалительных процессов: микроабсцессов в печени и интерстициальной бактериальной пневмонии с затяжным течением. Полученные в работе результаты согласуются с данными И. Барта [2], В.В. Маслякова [5], Н. Coignard-Beehler [10], согласно которым наиболее частым осложнением после спленэктомии является бактериальная пневмония. Сведения о морфологических изменениях, возникающих в органах иммунной системы, полученные в работе, совпадают с результатами И. Барта [2], В.В. Маслякова [5], G.T. Tominaga [11]. Выявленные в отдаленные сроки после спленэктомии

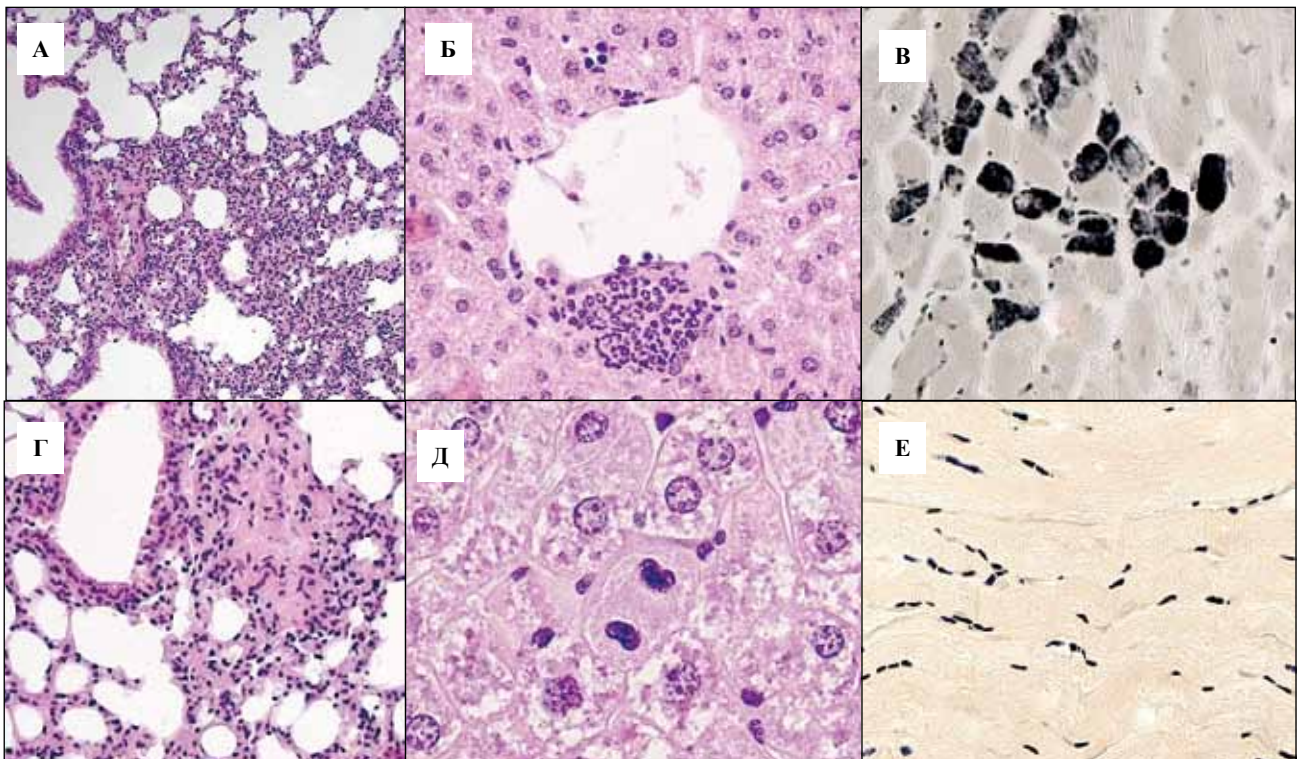


Рис. 2. Патоморфологические изменения внутренних органов мышей Balb/c в отдаленные сроки после спленэктомии: А – интерстициальная пневмония на 30-е сут после спленэктомии; Б- микроабсцесс в печени на 30-е сут после спленэктомии; В- контрактурные изменения кардиомиоцитов на 30-е сут после спленэктомии; Г- фиброзирование очага интерстициальной пневмонии на 60-е сут после спленэктомии; Д – увеличение числа митозов и двуядерных гепатоцитов на 60-е сут после спленэктомии; Е – миокард мыши контрольной группы, контрактурные повреждения отсутствуют. А, Б, Г, Д – окраска гематоксилином и эозином; В, Е – окраска по Рего. А, Б – х 200; В, Г, Е – х 400; Д – х 630

у мышей Balb/c морфологические изменения во всех отделах тонкой кишки носят реактивный характер. В ободочной кишке развивается хронический катаральный колит, достигающий наибольшей выраженности на 60-е сут после операции. Эти результаты исследования совпадают с результатами авторов, согласно которым изменение иммунореактивности является фоном для развития хронического колита [4, 6, 8]. В нашем исследовании хронический колит сопровождался дисбиозом, что согласуется с данными Н.А. Орловой [8] о том, что дисбиоз всегда сопутствует разным формам воспалительных заболеваний кишечника. Увеличение уровня эндотоксина в сыворотке крови на 30-е сут отражает нарушение барьерной функции толстой кишки. Повидимому, развитие контрактурных повреждений миокарда обусловлено эндотоксинемией. Таким образом, развитие изменений во внутренних органах после спленэктомии обусловлено вторичным иммунодефицитным состоянием и нарушением состава микрофлоры.

Выводы

1. В отдаленные сроки после спленэктомии у мышей-самцов линии Balb/c развивается вторичное иммунодефицитное состояние, характеризующееся акцидентальной инволюцией тимуса, реактивными изменениями лимфатических узлов, интерстициальной пневмонией с затяжным течением, микроабсцессами в печени и контрактурными повреждениями миокарда.

2. При постспленэктомическом синдроме у мышей линии Balb/c развивается хронический катаральный колит, сопровождающийся развитием дисбиоза I-II степени и повышением уровня эндотоксина в сыворотке крови.

Литература

1. *Бабич И.И.* Лечение закрытых повреждений селезенки у детей в сочетании с гетеротопической аутотрансплантацией селезеночной ткани / И.И. Бабич, Г.И. Чепурной, В.С. Степанов // *Вестн. хир.* – 1989. – № 2. – С. 24-26.
2. *Барта И.* Селезенка. – Будапешт: Издательство академии наук Венгрии, 1976. – 263с.
3. *Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В.* Дисбактериозы кишечника у взрослых. – М.: КМК Scientific Press, 2003. – 224с.
4. *Неспецифический язвенный колит/Ф.И. Комаров, А.М. Осадчук, М.А. Осадчук, И.М. Кветной; Медицинское информационное агентство.* М., 2008. – 256с.
5. *Масляков В.В.* Травма селезенки: особенности внутрисосудистого компонента микроциркуляции в зависимости от выполненной операции: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2007. – 43с.
6. *Михайлова Н.Р.* Микробный биоценоз кишечника у больных ВИЧ-инфекцией и способ его коррекции: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2009. – 22с.
7. *Ногаллер А.М., Юлдашев К.Ю., Малыгин А.Г.* Хронические колиты и дискинезии толстой кишки. – Ташкент: Медицина, 1989. – 212с.
8. *Орлова Н.А.* Дисбиоз кишечника и возможные пути его коррекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника с сочетанной патологией и/или внекишечными проявлениями: Автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб., 2010. – 23с.
9. *Фарелл Р., Пеннеркорн М.* Язвенный колит// *Международный медицинский журнал* – 2003. – № 1. – С. 43–47
10. *Coignard-Biehler H, Lanternier F, de Montalembert M et al.* Infections in splenectomized patient // *Rev Prat.* 2008 Dec 31;58(20): 2209-14.
11. *Tominaga GT, Simon FJ Jr, Dandan IS et al.* Immunologic function after splenic embolization, is there a difference?// *J Trauma.* 2009 Aug;67(2): 289-95.

PATHOMORPHOLOGY PILOT POSTSPLENEKTOMICHEKSKOGO SYNDROME

O.V. Makarova, V.V. Nechai, T.I. Khomyakova, A.M. Kosyreva

In the late periods after splenectomy in Balb / c mice was observed development of secondary immunodeficiency, manifested accidental involution of the thymus, reactive lymph nodes, interstitial pneumonia with protracted course and microabscesses in the liver, the development of chronic catarrhal colitis with dysbiosis and increased levels of endotoxin, reactive changes in the fine the intestine.

Key words: splenectomy, small intestine, large intestine, secondary immunodeficiency.

Сведения об авторах

О.В. Макарова – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией иммуноморфологии воспаления с группой функциональной морфологии стресса ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН; +7-499-120-80-65; morfolhum@mail.ru

© Коллектив авторов, 2012

УДК 611.36-018.1

ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕПАТОЦИТОВ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ ПЛОДА КРЫСЫ

А.В. Ельчанинов, Г.Б. Большакова, А.Г. Бабаева

ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г. Москва

На модели регенерации печени плодов белых крыс изучали пролиферацию гепатоцитов с помощью иммуногистохимического маркера Ki67. Вблизи раневой поверхности количество пролиферирующих гепатоцитов было больше, чем в контроле через 24 ч, вдаль от места травмы – через 12, 15 и 24 ч. Индекс Ki67 гепатоцитов в околораневой области был выше, чем вдаль от нее только через 10 суток после операции. Восстановление массы печени плода происходит за счет повышения активности пролиферации гепатоцитов всей печени.

Ключевые слова: регенерация, пренатальный период, гепатоциты, пролиферация, Ki67.

После частичной гепатэктомии с определенного возраста в постнатальном периоде восстановление массы печени млекопитающих происходит за счет митотического деления и гипертрофии гепатоцитов в остатке органа [7,11]. Кроме того, в ходе регенерации происходит увеличение плоидности ядер гепатоцитов [3,9].

Ранее мы установили, что печень 17-суточного плода крысы после удаления 20% органа восстанавливает массу через 2 суток после операции за счет митотического деления гепатоцитов [4,5]. Митоз гепатоцита 18-суточного плода крысы протекает достаточно быстро и занимает примерно 36 мин [6], что почти соответствует минимальному времени митоза, которое удалось получить в эксперименте [1]. При такой небольшой длительности митоза митотический индекс не может быть адекватным показателем размера популяции размножающихся клеток.

Белок Ki67 определяется в ядрах интерфазных клеток, находящихся в позднем G₁-, G₂-, S-периодах, а также в хромосомах делящихся клеток, в G₀-, раннем G₁-периоде Ki67 не обнаруживается [10]. Таким образом, с помощью антител к Ki67 можно выявить гепатоциты практически на всех стадиях митотического цикла и более адекватно оценить масштабы пролиферации регенерирующей печени плода крысы.

Цель данной работы – определить уровень пролиферативной активности гепатоцитов регенерирующей печени плода крысы с помощью маркера пролиферации Ki67.

Материал и методы

Под эфирным наркозом выполняли резекцию 20% печени 17-суточным плодам белых крыс в соответствии с ранее описанной методикой (Ельча-

нинов, Большакова, 2010) [4]. В качестве контроля были использованы неоперированные однопометные крысята. Животных усыпляли эфиром и выводили из эксперимента через 12, 15, 24, 36, 48 ч, 7 и 10 суток после операции. Опытные и контрольные группы состояли из 7-10 животных. Работу с лабораторными животными осуществляли в соответствии с принципами биоэтики, правилами лабораторных исследований и этическими нормами. Эксперименты были разрешены комиссией по биоэтике НИИ морфологии человека РАМН.

Печень взвешивали, фиксировали в жидкости Карнуа, обезвоживали и заливали в парафин. Готовили парафиновые срезы толщиной 4 мкм.

Для изучения пролиферации гепатоцитов использовали поликлональные антитела к ядерному белку Ki67 (prediluted, Abcam, UK). Иммуногистохимическая реакция была поставлена с использованием биотин-стрептавидин-пероксидазного метода. Срезы окрашивали гематоксилином Караччи.

На срезах подсчитывали гепатоциты с Ki67-положительными ядрами, затем определяли индекс Ki67 (ИнKi67) как отношение Ki67-положительных гепатоцитов к общему числу гепатоцитов в процентах.

При сравнении ИнKi67 определяли среднее арифметическое и стандартную ошибку по формуле для долей. Границы 95%-ных доверительных интервалов рассчитывали с помощью ф-критерия. Сравнение двух выборочных долей проводили с помощью z-критерия. Для выявления корреляции использовали коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при 5% уровне достоверности. Данные были проанализированы с помощью программы Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc.).

Результаты и их обсуждение

ИнКі67 гепатоцитов регенерирующей печени плода вдали от места травмы был статистически значимо выше, чем в контроле через 12 ч, 15 ч, 24 ч и 7 сут ($p < 0,001$) (рис.1).

На сроке 15 ч после операции наблюдался пик ИнКі67, который был равен $8,4 \pm 0,3\%$ (рис.2). Активность пролиферации гепатоцитов в периранеовой области была выше, чем вдали от нее только через 10 суток после операции. По сравнению с одновозрастным контролем ИнКі67 вблизи от места травмы был выше через 12, 15, 24 ч и 7 сут после операции ($p < 0,001$), а через 36 ч ниже, ($p = 0,009$).

ИнКі67 в периранеовой зоне положительно коррелирует с ИнКі67 вдали от места травмы ($r = 0,857$, $p = 0,006$).

Полученные данные свидетельствуют, что наибольшее число Кі67-положительных гепатоцитов в регене-

рирующей печени плода крысы отмечается через 15 ч после операции. ИнКі67 примерно в 4 раза превышает митотический индекс гепатоцитов во время его наибольшего подъема через 24 ч после операции [5]. Таким образом, при восстановлении массы фетальной печени пролиферация охватывает большее количество гепатоцитов, чем предполагалось на основании данных о митотической активности.

Поскольку клетки, в которых началась экспрессия Кі67, в дальнейшем с большой вероятностью вступают в митоз, то данный маркер в совокупности с подсчетом митозов можно использовать для оценки прохождения стадий митотического цикла [10]. В соответствии с полученными результатами, через 9 ч после пика ИнКі67 регистрируется пик МИ гепатоцитов, то есть пролиферирующие фетальные гепатоциты достаточно быстро проходят стадии клеточного цикла, предшествующие делению, и вступают в митоз [5].

Таким образом, наносимая травма фетальной печени, очевидно, не вызывает нарушения клеточного цикла гепатоцитов регенерирующей печени плодов.

Пролиферация гепатоцитов у плодов млекопитающих в норме затухает к моменту родов, что связано со стрессом, вызванным родовой деятельностью. В течение первых суток постнатальной жизни происходит возобновление их активного митотического размножения, а далее с возрастом происходит довольно быстрое снижение интенсивности деления гепатоцитов [8]. У подопытных плодов из-за дополнительного операционного стресса пролиферация гепатоцитов после родов возобновилась, видимо, с некоторым опозданием по сравнению с одновозрастным контролем, в котором она уже начала снижаться. Исходя из этого, возможно, объяснить достоверное превышение ИнКі67 в опыте на 7 суток после операции (3 сутки постнатальной жизни).

По данным, полученным с помощью антител к Кі67, на большинстве сроков исследования различий между

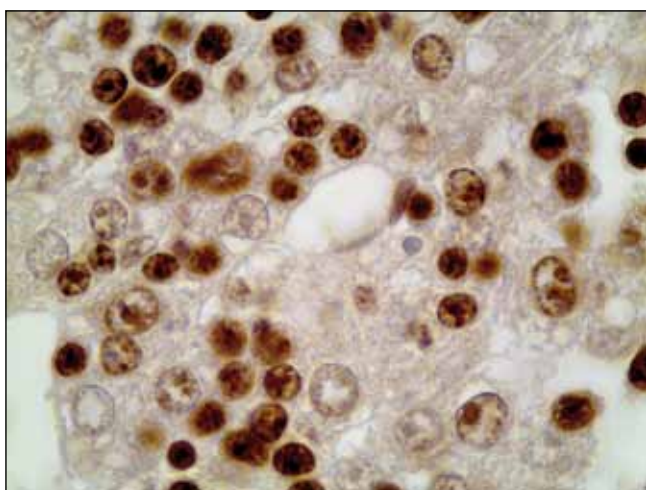


Рис. 1а. Пролиферация гепатоцитов в печени плода крысы через 24 часа после резекции: а – оперированная печень; x 1000.

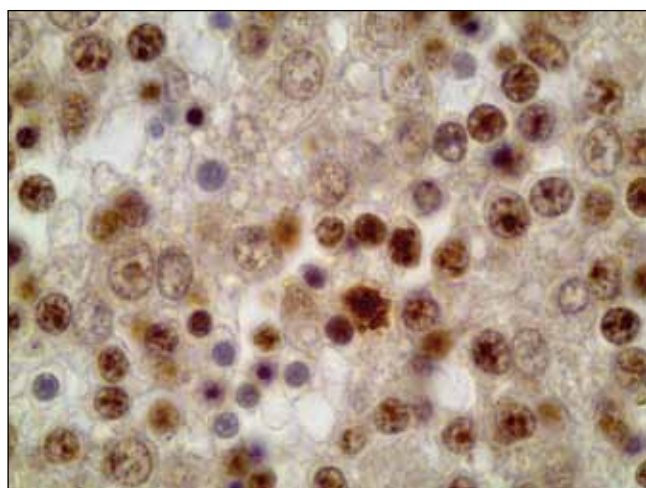


Рис. 1б. Пролиферация гепатоцитов в печени плода крысы через 24 часа после резекции: б – интактный контроль; x 1000

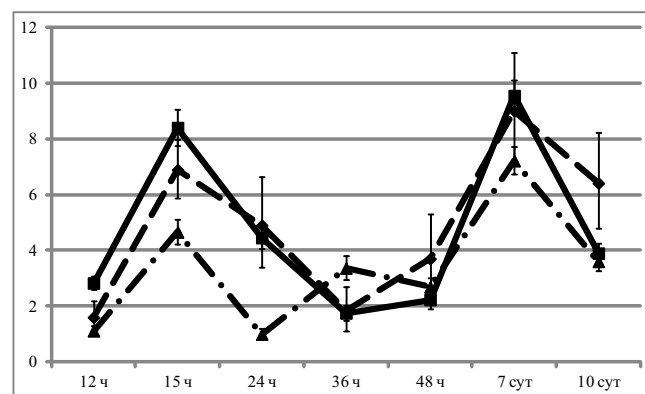


Рис. 2. Индекс Кі67 гепатоцитов в периранеовой области, вдали от нее и в интактном контроле после резекции печени плода; По оси абсцисс верхняя шкала – время после операции, по оси ординат – ИнКі67 гепатоцитов в %. Непрерывная линия – ИнКі67 вдали от зоны травмы, пунктирная линия – ИнКі67 в периранеовой области, штрих-пунктирная линия – интактный контроль, планки погрешности – доверительные интервалы

пролиферацией гепатоцитов в периранеовой области и зоной вдали от нее нет, кроме того обнаружена сильная положительная корреляция между этими показателями. На основании этого можно заключить, что увеличение массы регенерирующей печени происходит за счет ее равномерно диффузного роста.

Выводы

Использование антител к маркеру пролиферации Ki67 позволяет более адекватно оценить масштабы клеточного размножения в ходе восстановления печени плода крысы. Митотический цикл гепатоцитов протекает без нарушений в ключевых точках. Значительного отрастания паренхимы от раневой поверхности не происходит, то есть фетальная печень восстанавливается по типу регенерационной гипертрофии.

Литература

1. *Бабеева А.Г.* Регенерация: факты и перспективы / А.Г. Бабеева. – М.: Изд-во РАМН, 2009. – 336 с.
2. *Большакова Г.Б.* Пролиферация кардиомиоцитов у плодов крыс в норме и после повреждения сердца / Г.Б. Большакова // Бюл. эксперим. биологии. – 2008. – № 4. – С.471–474.
3. *Бродский В.Я.* Клеточная полиплоидия. Пролиферация и полиплоидия / В.Я. Бродский, И.В. Урываева. — М.: Наука, 1981. – 259 с.
4. *Ельчанинов А.В.* Репаративная регенерация печени плодов крыс после частичной гепатэктомии / А.В. Ельчанинов, Г.Б. Большакова // Бюл. эксперим. биологии. – 2010. – № 9. – С. 352–355.
5. *Ельчанинов А.В.* Динамика пролиферации гепатоцитов регенерирующей печени плода крысы / А.В. Ельчанинов, Г.Б. Большакова // Бюл. эксперим. биологии. – 2011. – № 3. – С. 352–355.
6. *Заварзин А.А.* Синтез ДНК и кинетика клеточных популяций в онтогенезе млекопитающих / А.А. Заварзин. – Л.: Изд-во «Наука», 1967. – 219 с.
7. *Сидорова В.Ф.* Регенерация печени у млекопитающих / В.Ф. Сидорова, З.А. Рябина, Е.М. Лейкина. – М.: Медицина, 1966. – 205 с.
8. *Awad M.M.* Modulation of mitogen-independent hepatocyte proliferation during the perinatal period in the rat / M.M. Awad, Ph.A. Gruppuso, T.C. Bienieki // In Vitro Cell. & Dev. Biol. – Anim. – 1997. – № 7. – P. 562–568.
9. *Gupta S.* Hepatic polyploidy and liver growth control / S. Gupta // Seminar in Cancer biology. – 2000. – Vol. 10. – P.161–171.
10. *Lindboe C.F.* Comparison of Ki-67 equivalent antibodies / C.F. Lindboe, S.H. Torp // J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol. 55. – 467–471.
11. *Michalopoulos G.K.* Liver regeneration after partial hepatectomy. critical analysis of mechanistic dilemmas / G.K. Michalopoulos // The American Journal of Pathology. – 2010. – № 1. – P. 2–13.

PROLIFERATIVE ACTIVITY OF HEPATOCYTES OF THE REGENERATING LIVER RAT FETUS

A.V. Elchaninov, G.B. Bolshakova, A.G. Babaeva

Proliferation of hepatocytes was studied on the model of fetal liver regeneration of white rats by immunohistochemical marker Ki67. Near the wound surface number of proliferating hepatocytes was greater than in the controls after 24 h, away from it after 12 h, 15 h and 24 h. The index of Ki67 of hepatocytes in zones near the injury was not significantly higher than the proliferation in zone away from injury at any time the study. Restoration of the liver of the fetus occurs by increasing the activity of proliferation of hepatocytes throughout the liver.

Key words: regeneration, liver, prenatal period, hepatocytes, proliferation, Ki67

Сведения об авторах:

Ельчанинов А.В. – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории роста и развития ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН; morfolhum@mail.ru

Большакова Г.Б. – д-р биол. наук, заведующая лабораторией роста и развития ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН; morfolhum@mail.ru

Бабеева А.Г. – д.м.н., профессор, вед. науч. сотрудник лаборатории роста и развития ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН; morfolhum@mail.ru

МОРФОЛОГИЯ КОЖНОЙ РАНЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ГЕЛИЙ-НЕОНОВОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Н.В. Еремин¹, М.В. Мнихович², В.Г. Мигляс³ М.М. Тернов²

¹ Санитарная часть № 120 ФМБА РФ

² ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г. Москва

³ Ужгородский национальный университет, медицинский факультет, г. Ужгород, Украина

В статье проведено исследование влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на состояние микроциркуляторного русла и его клеточного микроокружения в условиях экспериментальной резаной раны кожи. Исследование проводилось с помощью описательной морфологии, гистологического метода и трансмиссивной электронной микроскопии. Показано, что репаративные процессы в резаной ране кожи под воздействием лазерного излучения проходят все классические стадии, однако продолжительность каждой из них значительно сокращается. Под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения в ране кожи уменьшается нейтрофильная инфильтрация, что ведет к сокращению сроков очищения ран от некротических тканей. Лазерная стимуляция изменяет реакцию микроциркуляторного русла, активизируя локальный тканевой кровоток в интактных и регенерирующих тканях за счет включения в кровоток ранее не функционирующих капилляров и более раннего образования новых.

Ключевые слова: кожа, ожоговая рана, репаративные процессы, эксперимент, низкоинтенсивное лазерное излучение

Теоретические основы учения о гистогенезе и регенерации позволяют полнее раскрыть сложные процессы, происходящие в области дефекта органа и в прилегающих областях, где возникает сложная по клеточному составу и изменяющаяся во времени гистологическая картина. Мало изучены проблемы межтканевых и межклеточных взаимодействий, пространственно-временная характеристика тканей на разных этапах заживления раны. Регенерация раны рассматривается как результат многофакторных событий. Одним из важнейших факторов является стадийность этого процесса [2,4,11]. Практически все репаративные явления проходят на фоне воспалительной реакции, в которой клетки крови и соединительной ткани играют определяющую роль. Воспалительную реакцию с точки зрения морфолога можно подразделить на лейкоцитарную, макрофагальную и фибробластическую стадии. Проблема роли каждого из упомянутых клеточных элементов в воспалении и последующей регенерации многообразна и требует экспериментального изучения [4,7,10]. Соединительнотканые волокна и фибробласты играют важную роль в процессе заживления ран, создании опорно – механического каркаса и пространственном построении регенерирующей соединительной ткани [2,5,11,13].

Молодая соединительная ткань развивается за счет роста капилляров, которые, в свою очередь, продвигаются за фибробластами и не могут существовать без них. Фибробласты являются клетками, наиболее устойчивыми к гипоксии, и миграция их происходит по гипоксическому градиенту [11].

Целью нашего исследования явилось изучение морфологии кожной раны под влиянием низкоинтенсивного гелий-неонового лазерного излучения (НИЛИ).

Материалы и методы

Работа проводилась на беспородных белых крысах самцах массой тела от 100 до 150 г.

В области нанесения ран на правой боковой поверхности спины предварительно выстригался, а затем выбривался участок волосяного покрова. Место нанесения экспериментального повреждения в каждом опыте у всех животных было постоянным. Раны наносились под эфирным наркозом в стерильных условиях. С соблюдением правил с помощью остроконечных ножниц удалялся лоскут кожи 2,0 x 2,0 см с подкожной клетчаткой.

В эксперименте в качестве источника лазерного излучения использовали аппарат на гелий-неоновом основании ЛГ-75 с длиной волны 0,63 мкм и мощностью

на выходе 13 мВт / см². Облучение проводили 2 раза в неделю в течение 10 минут. Диаметр фокусируемого пятна составлял в среднем 2,0 см.

По окончании экспериментов в сроки (5-е, 10-е, 15-е, 30-е, сутки) животных выводили из опыта согласно «Правил проведения работы с использованием экспериментальных животных» и приказу «О гуманном обращении с экспериментальными животными».

Материал подвергали стандартной проводке, заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, резорцин-фуксином; ретикулярные волокна выявляли по Футу, определяли РНК по Браше, ДНК по Фельгену, нейтральные и кислые мукополисахариды.

Фрагменты ткани, полученные из различных участков раны, были использованы для электронно-микроскопического исследования, при этом материал префиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида, рН 7,3 – 7,4 в течение 4 часов. Постфиксировали в 1% растворе OsO₄ на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4). Дегидратацию материала проводили в батарее с возрастающей концентрацией этанола и ацетона. Образцы заключали в заливочную смесь аралдита, аралдита М и эпона- 812. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца.

Для оценки гистологических препаратов использовали основные морфометрические методы: определение абсолютных величин отдельных структур с помощью микроскопической линейки, а также их относительного количества в единице площади методом точечного счета. При оценке гистологических препаратов определяли следующие морфометрические показатели: количество капилляров на 1 мм² площади, диаметр капилляров с последующим расчетом степени капилляризации.

Результаты и их обсуждение

При изучении гистологической картины микроциркуляторного русла были получены следующие результаты (таблица 1). Подсчет количества капилляров на единицу площади к концу лазеротерапии в опытной группе показал существенное увеличение их абсолютного числа – на 49,6 % по сравнению с контролем. Одновременно с этим выявлено уменьшение их диаметра, по сравнению с контролем на 21,5 %, а также увеличение их суммарной площади на 27,8 %. При этом радиус капиллярной диффузии уменьшался на 7,5% ($p > 0.001$).

У животных контрольной группы сосудистая сеть дермы и гиподермы в области нанесения раны увеличивалась за счет расширения капиллярной сети, при этом количество капилляров практически не изменялось.

Достоверно изменяется и плотность капиллярной сети при воздействии лазеротерапии на кожную рану (таблица 2).

Такая реакция капилляров может быть вызвана опосредованным воздействием на сократительные компо-

ненты некоторых клеток эндотелия, располагающихся в ветвлениях капиллярных петель и регулирующих местный кровоток в локальном отрезке этих сосудов.

Таблица 1

Морфологические показатели после прямого многократного лазерного воздействия на экспериментальную кожную рану (30-е сутки после операции)

№	Морфологические показатели	Опыт	Контроль
1	Количество капилляров (на 1 мм)	595±43*	318±23
2	Диаметр капилляров (в мкм)	6,9±0,05**	8,8±0,03
3	Процент площади капилляров	46,6±1,2***	38,4±3,0
4	Степень капилляризации	2,41±0,01#	1,74±0,06

Примечание: *, **, ***, # – статистические значимые различия по сравнению с соответствующим контролем ($p < 0.001$)

Таблица 2

Динамика изменения числа функционирующих капилляров при воздействии низкоинтенсивным лазерным излучением на экспериментальную кожную рану

№	Сроки показатели	10 сутки	15 сутки	30 сутки	Контроль
1	Плотность капилляров	433+86	638+79	945+52	322+55
2	Достоверность	$P_k > 0,1$	$P_k > 0,1$	$P_k < 0,001$	$P_k < 0,001$

Микроскопически рана у контрольных групп животных на 5 сутки состоит из трех слоев: поверхностного лейкоцитарно-некротического, фибринозно-лейкоцитарного и слоя молодой грануляционной ткани. Лейкоцитарно-некротический слой содержит скопления фибрина, большое количество расширенных сосудов и сосудистых полостей, скопления лейкоцитов и лимфоцитов, а также очаги деструкции и некроза (рис. 1). Он отделен от молодой грануляционной тонким слоем фибробластов, под которым обнаруживаются поля, состоящие из лейкоцитов, лимфоцитов и фибробластов (Фб) различной степени зрелости (рис. 2).

Грануляционная ткань, выполняющая дно дефекта, состоит преимущественно из лимфоцитов и клеток фибробластического ряда (КФБР). В грануляционной ткани наблюдаются неравномерное расположение сосудов в различных участках, широкие сосудистые полости, в глубоких слоях грануляционной ткани сосуды имеют вертикальный ход. В стенках сосудов выявляются очаги плазматического пропитывания. Вблизи очагов пролиферации эпидермиса обнаруживаются сосуды мелкого калибра, располагающиеся в различных направлениях. В краевых отделах раны наряду

с участками десквамации некротически измененного эпидермиса имеются зоны с резко истонченным эпидермисом с сохраненным базальным слоем, представленные 1–2 рядами клеток, и небольшие очаги пролиферации эпителиальных клеток. Новообразованный эпидермальный пласт (ЭП) без четкого разграничения на слои проникает под лейкоцитарно-некротический слой грануляционной ткани.

В опытной группе уже на 10-е сутки определялась отчетливая регрессия патологических изменений при высокой активности регенеративных процессов. Зоны предшествующего некроза замещались созревающей грануляционной тканью. Очаговые полиморфноклеточные инфильтраты с примесью нейтрофильных лейкоцитов обнаруживались преимущественно в составе разрозненных масс фибринозного экссудата на поверхности раны. В гиподерме резко сокращалась

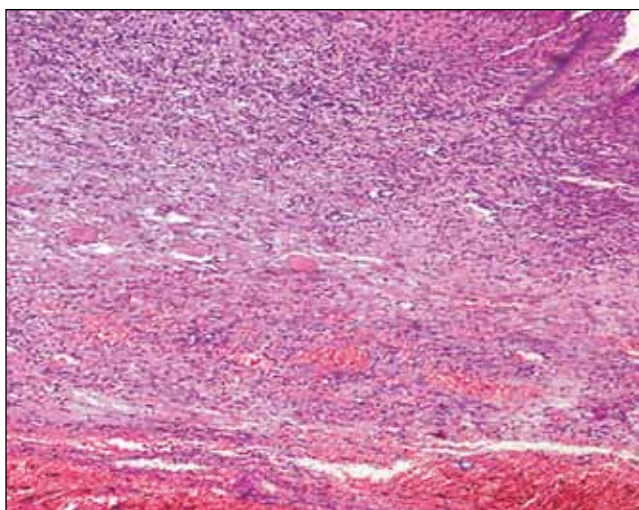


Рис. 1. Морфология раны на 5 сутки после нанесения. Контрольная группа животных. Окраска гематоксилином и эозином; x 120

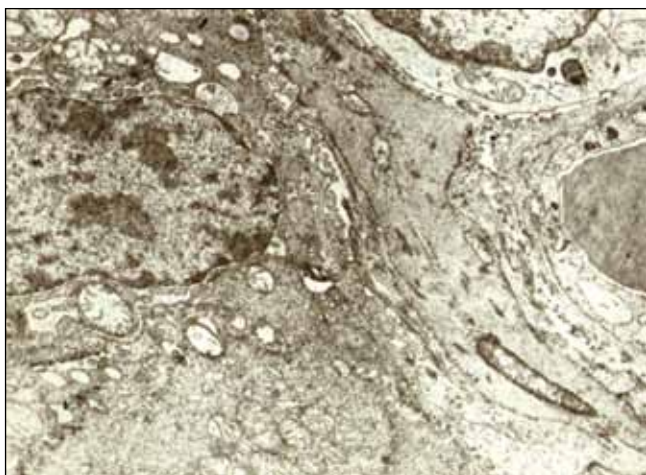


Рис. 2. Ультраструктура кожной раны на 5 сутки после нанесения. Контрольная группа животных. Электроннограмма; x 4500

распространенность экссудативных и деструктивных изменений, приобретающих мелкоочаговый характер. Типичной была активация макрофагов и фибробластов, существенно редуцировалась сосудистая реакция. В формирующемся регенерате в центре раны в поверхностных и глубоких отделах между пучками коллагеновых волокон выявляются лимфоциты, макрофаги и КФБР (рис. 3). Небольшие очаги инфильтрации обнаруживаются и в прилежащей к дефекту дерме. Плотность расположения сосудов здесь высока, но в каудальной области раны она значительно ниже. Отдельные сосуды имеют вертикальный ход. Обнаруживаются также расширенные сосудистые полости (рис. 4).

В контрольной группе раневой процесс отличался менее выраженной динамикой. Область гнойного воспаления была покрыта сплошным пластом экссудата и продуктов тканевого распада. Достаточно обширные очаги гнойной экссудации и тканевой деструкции выявлялись в различных областях раны, чередуясь с островками формирующейся грануляционной ткани. Обращала на себя внимание стабильность сосудистых расстройств: дилатация капилляров и венул, краевое стояние лейкоцитов, паравазальная гидратация интерстиция. Степень созревания грануляционной ткани была различной – очаги типичной «молодой» грануляционной ткани имели преимущественно поверхностную локализацию.

Раневая полость на 15-е сутки у опытных животных заполнена грануляционной тканью. В краевых отделах раны формируется ЭП, наползающий на грануляционную ткань. Отличительной особенностью репаративного процесса является формирование по-

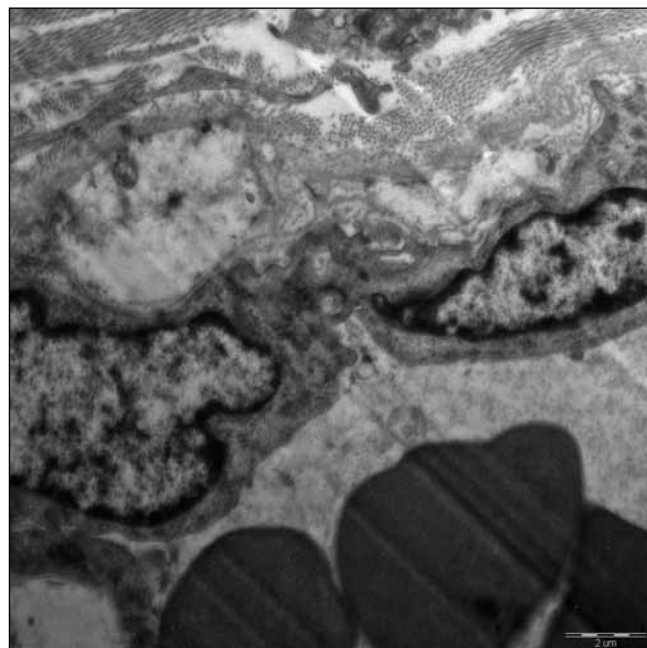


Рис. 3. Ультраструктура кожной раны на 10 сутки после нанесения. Опытная группа животных. Электроннограмма; x 4500

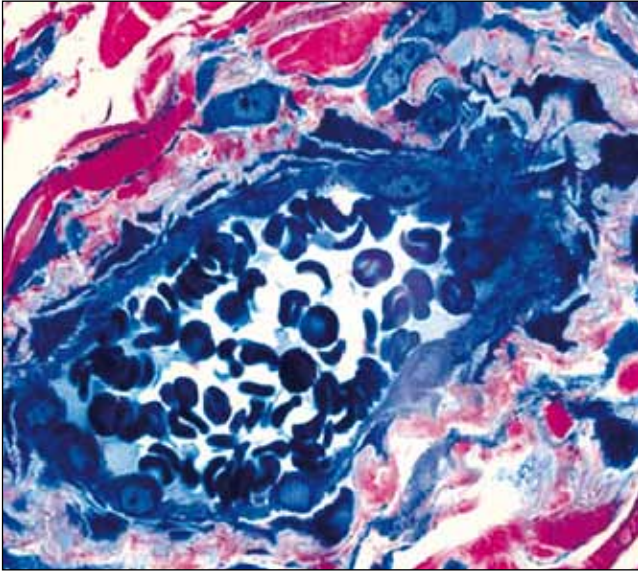


Рис. 4. Полнокровные сосуды с очагами пролиферации эндотелия в опытной группе животных на 10 сутки. Полутолкий срез. Окраска азур II- основным фуксином; x 400

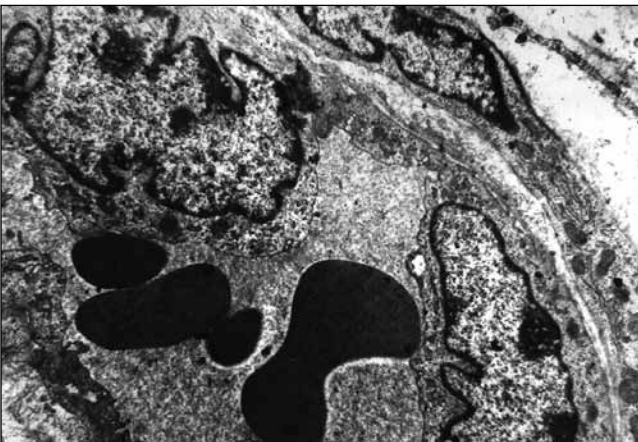


Рис. 5. Ультраструктура артериолы в гиподерме в опытной группе животных на 15 сутки эксперимента. Электроннограмма; x 6500

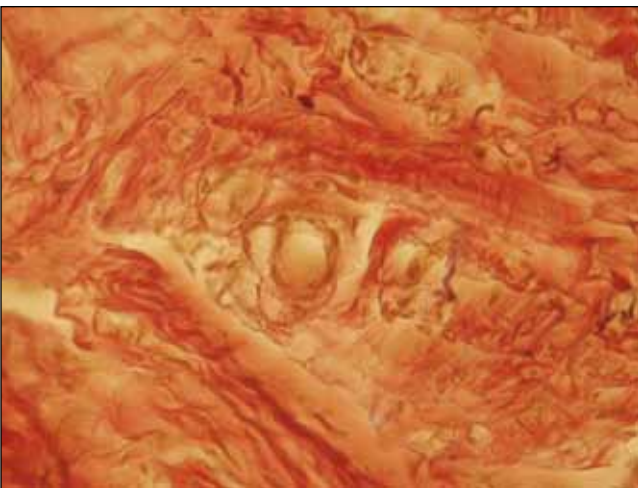


Рис. 6. Хаотичное расположение соединительно тканых элементов в контрольной группе животных на 15 сутки опыта. Формирование рубца. Окраска пикрофуксином; x 240

лей соединительной ткани, представленной тонкими, хаотично расположенными пучками коллагеновых волокон. Плотность сосудов и сосудистых полостей остается по-прежнему высокой. В краевых отделах раны выявляются очаги с сохраненным, но резко истонченным эпидермисом, под которым обнаруживаются придатки кожи с высокой плотностью расположения формирующих ЭП эпителиальных клеток, прорастающие над грануляционной тканью в центральные части дефекта. В крупных артериях мышечно-эластического типа и венах отмечали полнокровие. Артериолы также полнокровны, просвет их щелевидный (рис. 5). Проницаемость сосудистой стенки – умеренная, периваскулярный и интерстициальный отек незначительный. Мышечные волокна извитые.

В контрольной группе на 15-е сутки патологические изменения были пролонгированы. Поверхность раны контрольной группы животных была локально покрыта экссудатом, в гиподерме разрастание и созревание грануляционной ткани сочеталось с персистенцией очаговых воспалительно-деструктивных явлений. Выявлялись локусы некроза жировой ткани, скопления нейтрофилов. Особенности коллагеногенеза и архитектоники зрелой соединительной ткани, представленной преимущественно плотными фиброзными тяжами (рис. 6), свидетельствовали о риске развития впоследствии грубого рубца.

Через 30 дней у животных опытной группы наступает полная эпителизация раны. На месте повреждения формируется соединительнотканый рубец, покрытый блестящими чешуйками. Рубец тонкий, подвижный и имеет гладкую поверхность. Новообразованная соединительная ткань состояла из нежных пучков коллагеновых волокон различных клеточных элементов (активных фибробластов, макрофагов, лимфоцитов и др.). Площадь, занимаемая грануляционной тканью, уменьшена. Практически только в центральной части раны сохраняются небольшие очаги с большим количеством капилляров, переполненных кровью. Между капиллярами выявляются круглоядерные клетки, большое количество периваскулярных форм тучных клеток (рис. 7) и в небольшом объеме – КФБР различной степени зрелости, расположенные хаотично. Волокнистая строма в краевых отделах раны представлена тонкими неупорядоченно расположенными коллагеновыми и ретикулиновыми волокнами. В более глубоких отделах грануляционная ткань содержит более плотные пучки КВ, расположенные параллельно поверхности дефекта. КВ формирующегося регенерата проникают в виде пучков в подлежащую соединительную ткань кожи. Между КВ располагаются фибробласты с резко расширенными цистернами эндоплазматической сети (рис. 8) и фиброциты, в основном ориентированные своей длинной осью параллельно пучкам коллагеновых волокон. В краевых отделах раны на значительном протяжении обнаруживается новообразованный утолщенный ЭП. Он четко разделяется на слои и прости-

рается над участками рубцовой ткани, отличающейся от таковой в предыдущих сериях эксперимента характером расположения КВ и цитоархитектоникой. КВ не формируют плотные пучки, между ними очагами располагаются КФБР и единичные сосуды.

В контрольной группе эффект торможения регенерационного процесса достаточно выражен. Края раны сильно гиперемированы, значительно выдаются над окружающей кожей и имеют неровную поверхность. Образующийся струп имеет вид толстого фрагментированного слоя. Он неплотно прилегает к краям раны и из под него долгое время выделяется серозно-гнояный экссудат. В контрольной группе, образующийся рубец имеет неровную поверхность и значительно выступает над окружающей кожей, заметно деформируя ее. Микроскопически наблюдаются три процесса в регенерации полнослойной кожной раны: реорганизация грануляционной ткани, эпителизация, формирование и перестройка рубца. Дно раны выполнено грануляционной тканью с большим количеством сосудов, сохраняющих вертикальное расположение. Определяются участки без эпителизации с плотной фиброзной тканью, представленные пучками параллельно расположенных КВ, между которыми располагаются единичные Фб. Такие участки могут граничить с зонами новообразованного эпидермиса. Плотность расположения сосудов уменьшена. В краевых отделах раны на значительном протяжении обнаруживается новообразованный эпидермис с четким разделением на блестящий и базальный слои, простирающийся над участками соединительной ткани, состоящей из КВ, расположенных параллельно поверхности дефекта. К таким участкам прилежат пласты материнской кожи, имеющие истонченный эпидермальный слой, в дерме сохранены волосяные луковицы. В глубоких отделах дермы определяются расширенные сосуды, закупоренные плотными базофильными массами. Мышечная ткань вблизи зоны дефекта — с деструктивно измененными мышечными волокнами, между которыми определяются тяжи новообразованной соединительной ткани.

Данные визуальных наблюдений находятся в соответствии с микроскопическими изменениями, происходящими в области повреждения.

Таким образом, морфологические исследования показали уменьшение экссудативных явлений, микроциркуляторных расстройств и нейтрофильной инфильтрации в области раны под действием НИЛИ в ранние сроки эксперимента. В более поздние сроки (начиная с 7 суток) НИЛИ способствует формированию полноценных грануляций, богатых новообразованными сосудами. Характерно, что созревание соединительной ткани под действием таких физиотерапевтических процедур происходит более равномерно по всей зоне дефекта, в то время как у животных, не получавших облучения НИЛИ, на периферии зоны поражения и подновообразованным эпителием расположена более зрелая соединительная ткань, а в центре и дне до 15 су-

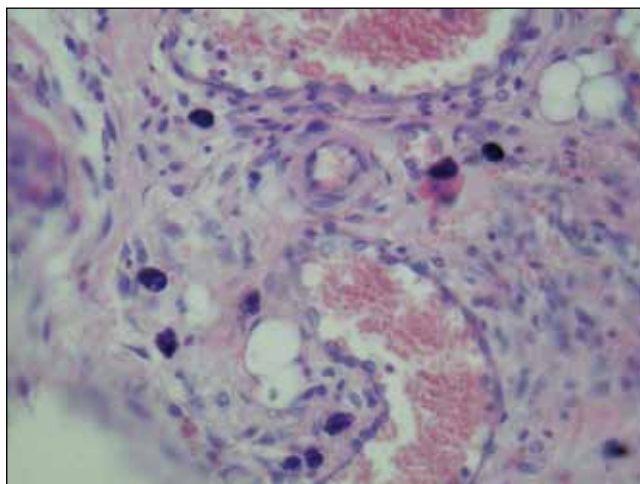


Рис. 7. Периваскулярное расположение тучных клеток и полнокровие сосудов в опытной группе животных на 30 день опыта. Окраска гематоксилином и эозином; х 240

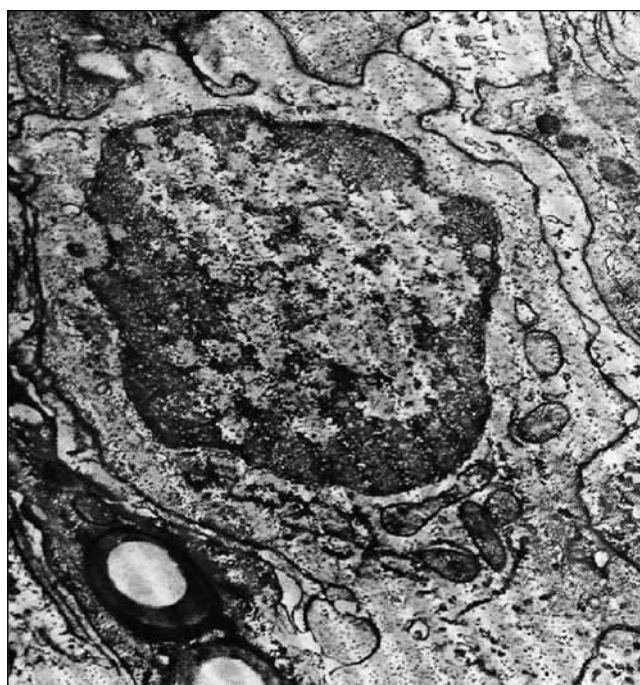


Рис. 8. Ультраструктура фиброцита в гиподерме в опытной группе животных на 30 сутки эксперимента. Электроннограмма; х 25000

ток сохраняются очаги кровоизлияний, лейкоцитарная инфильтрация, отек, нарушения микроциркуляторного русла в виде застойного полнокровия, краевого стояния лейкоцитов, набухания клеток эндотелия. На 30-е сутки эксперимента в грануляционной ткани и в дерме прилежащей интактной кожи у крыс основной группы периваскулярно обнаруживается большое количество тучных клеток.

Выводы

Репаративные процессы в резаной ране кожи под воздействием лазерного излучения проходят все клас-

сические стадии, однако продолжительность каждой из них значительно сокращается.

Под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения в ране кожи уменьшается нейтрофильная инфильтрация, что ведет к сокращению сроков очищения ран от некротических тканей.

Лазерная стимуляция изменяет реакцию микроциркуляторного русла, активизируя локальный тканевой кровоток в интактных и регенерирующих тканях за счет включения в кровоток ранее не функционирующих капилляров и более раннего образования новых.

Литература

1. Васильев Г. И., Иванова И. А., Тюкавкина С. Ю. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций // Цитология. 2001. Т. 43. № 12. С. 1101–1111.
2. Гаршин В.Г., Аничков Н.Н., Волкова К.Г. Морфология заживления ран. – М., 1951. 125 с.
3. Данилов Р.К., Боровая Т.Г., Клочков Н.Д. Экспериментально-гистологический анализ гистогенеза и регенерации тканей (некоторые итоги XX в. и перспективы дальнейших исследований) // Морфология. 2000. Вып. 4. С. 7–15.
4. Карлсон Б.М. Регенерация. – Наука. - М., 1986. - 259с.
5. Кузин М.И., Шимкевич Л.Л. Патогенез раневого процесса // Раны и раневая инфекция / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченка. М.: Медицина, 1990. С. 90–124.
6. Мурзабаев Х. Х., Кашапов И. Г. Способ дозированной передачи кинетической энергии снаряда повреждаемым тканям // Морфология. 2001. Т. 120. С. 83–84.
7. Лиознер Л.Д. Регенерация и развитие. – М.: Наука., 1982. – С. 167.
8. Пустошилова Н.М., Путинцева Н.И., Романов В.П., Лебедев Л.Р. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и его рецептор // Успехи современной биологии. 2001. Т. 121. № 6. С. 576–588.
9. Раны и раневая инфекция / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М., 1981. С. 68–70.
10. Современные проблемы регенерации // Матер. II Всесоюз. школы молодых ученых и специалистов по современным проблемам регенерации / Под ред. Г.Л. Билича, В.Э. Коллы. – Йошкар-Ола, 1982. – 298 с.
11. Шехтер А.Б., Берченко Г.Н., Николаев А.В. Грануляционная ткань: воспаление и регенерацию. // Арх. патологии. – 1984. – № 2. – С. 20 – 29.
12. Goldberg A. F., Barka T. Acid Phosphatase activity in human blood cells // Nature. 1962. Vol. 195. P. 287–299.
13. Astaldi G., Verga L. The glycogen content of the cells of lymphatic leukemia // Acta haematol. 1957. Vol. 17. N 3. P. 129–136

MORPHOLOGY OF SKIN WOUNDS UNDER THE INFLUENCE OF LOW INTENSITY HELIUM-NEON LASER

N.V. Eremin, M.V. Mnikhovich, V.G. Miglyas, M.M. Ternov

The paper studied the effect of low-intensity laser radiation on the state of microcirculation and the cellular microenvironment in experimental Rosanna skin wounds. The study was conducted using descriptive morphology, histology method and vector-borne transmission electron microscope. It is shown that reparative processes in wound sliced the skin under the influence of laser light pass through all the classic stages, but the duration of each of them is greatly reduced. Under the influence of low-intensity laser radiation in the wound skin is reduced neutrophilic infiltration, which leads to a shortening of the cleansing of wounds from necrotic tissues. He – Ne laser stimulates the immune system through the cellular elements of the system of mononuclear phagocytes in the skin – muscle injury. Laser stimulation alters the reaction of microcirculation, enhancing local tissue blood flow in intact and regenerating tissues due to the inclusion in the bloodstream has not previously functioning capillaries and the earlier formation of new ones.

Key words: skin, burn wound repair processes, experiment, low-intensity laserradiation

Сведения об авторах:

Мнихович Максим Валерьевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, Москва; mnicimaxim@yandex.ru

Мигляс Владимир Георгиевич – доцент, кандидат медицинских наук, заведующий курсом патологической анатомии при кафедре нормальной физиологии и патофизиологии медицинского факультета Ужгородского национального университета, Украина, Ужгород; MegicVG@mail.ru

БИМОДАЛЬНОСТЬ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА

Б.В. Рубцов, Л.И. Кондакова, А.С. Халанский

ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г. Москва

Исследовано цитотоксическое действие (ЦТД) доксорубина (ДР) на клетки глиобластомы крысы 101/8. ЦТД ДР исследовалось в интервале концентраций 10^{-10} – 10^{-4} моль/л с помощью МТТ-теста. Обнаружена бимодальность кривой зависимости выживаемости клеток от концентрации ДР. ДР полностью подавлял жизнеспособность клеток при концентрациях больших $4,3 \cdot 10^{-5}$ моль/л и в интервале концентраций $8,6 \cdot 10^{-8}$ – $6,7 \cdot 10^{-7}$ моль/л. В то время, как в интервалах концентрации $6,7 \cdot 10^{-10}$ – $4,3 \cdot 10^{-8}$ моль/л и $6,7 \cdot 10^{-7}$ – $4,3 \cdot 10^{-5}$ моль/л клетки полностью или частично сохраняли свою жизнеспособность. Обсуждается парадоксальность зависимости «доза – эффект».

Ключевые слова: доксорубин, цитотоксическое действие, сверхмалые дозы.

Доксорубин – широко используемый в онкологии противоопухолевый антибиотик не применяется для терапии опухолей головного мозга, поскольку он не преодолевает гемато-энцефалический барьер [5]. В наших предыдущих работах на модели перевиваемого штамма глиомы крысы 101/8 было показано, что противоопухолевая активность ДР существенно усиливается при его включении в наночастицы, сформированные из поли(бутилцианоакрилата) [8]. Недавно нами совместно с профессором Jindrich J. Chinatl (Институт вирусологии Университета им. И.В. Гёте, Франкфурт-на-Майне, ФРГ) нами получена перевиваемая клеточная линия глиомы 101/8, что дало возможность исследовать её чувствительность к ДР *in vitro*.

Целью исследования была оценка цитотоксического действия доксорубина на клетки глиальной линии 101/8 *in vitro* в широком диапазоне концентраций.

Материалы и методы

В экспериментах использовали клеточную линию крысиной глиобластомы 101/8 из коллекции штаммов и линий глиом ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН. Доксорубин гидрохлорид был любезно предоставлен фирмой Sicor (Milan, Itali).

Клетки культивировали в среде IMDM+Gluta-MAX™-1 (GIBCO) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (РАА Laboratories GmbH) и 0,1 мг/мл антибиотика гентамицина-К (КРКА, Словения) при 37°C в присутствии 0,5% CO₂.

Для определения цитотоксической активности ДР использовался МТТ-тест, который основан на способности дегидрогеназ живых клеток превращать растворимый желтого цвета 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил тетразолий бромид (МТТ-реагент)

в нерастворимые пурпурно-синие кристаллы МТТ-формаза, накапливающиеся внутри жизнеспособных клеток [4]. Мёртвые клетки способны превращать МТТ в формазан не обладают. Соответственно, жизнеспособность клеток оценивалась по количеству накопившегося в них МТТ-формаза.

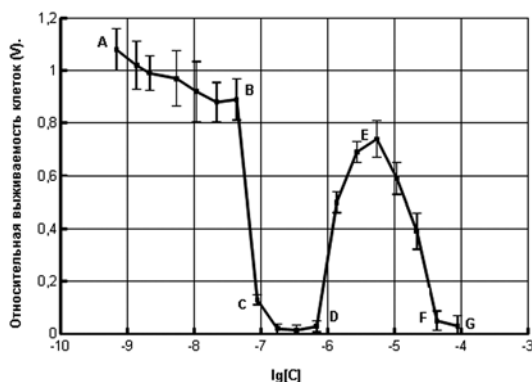
Для проведения МТТ-теста клетки глиомы вносились в два 96-луночных планшета (Costar) в количестве 10^5 кл/луночку в 0,1 мл среды инкубации. Через 24 часа в лунки добавляли 0,1 мл раствора ДР в среде инкубации в исследуемых концентрациях. Затем клетки инкубировали в течение 24 часов, после чего в лунки одного планшета добавляли 0,02 мл 5% раствора МТТ-реагента в среде инкубации – опытный планшет. Во второй (контрольный) планшет вместо МТТ-реагента добавляли 0,02 мл среды инкубации. Этот планшет в дальнейшем использовали для учёта вклада светорассеяния клетками и светопоглощения примесью ДР. Планшеты инкубировали в течение 2-х часов, затем центрифугировали при 600 g, после чего среду инкубации удаляли из лунок водоструйным насосом. Для растворения формаза, образовавшегося в клетках, в лунки опытного планшета добавляли 0,2 мл органического растворителя, состоящего из смеси диметилсульфоксид/этанол 1:1, подкисленной HCL (0,5 мл/100 мл смеси). В лунки контрольного планшета также вносили органический растворитель. Через 20 мин после добавления растворителя планшеты фотометрировали при длине волны 495 нм на многоканальном планшетном фотометре ANTHOS 2010 (Австрия).

Полученные результаты отображали в виде графика зависимости относительной выживаемости клеток от десятичного логарифма концентрации ДР в моль/л. Относительную выживаемость рассчитывали по формуле:

$V = (D_{оп} - D_k) / (D_0 - D_{k_0})$, где V – относительная выживаемость клеток, $D_{оп}$ и D_k – оптические плотности в экспериментальной и соответствующей ей контрольной лунке, D_0 и D_{k_0} – оптическая плотность в лунке без ДР и в соответствующей ей контрольной лунке. На график наносились средние величины V и их стандартные отклонения, рассчитанные из 6 экспериментальных значений. Статистические расчёты проводились с помощью пакета программ OpenOffice.org Calc.

Результаты и их обсуждение

На рисунке представлен график зависимости выживаемости клеток глиобластомы крысы 101/8 от концентрации ДР в среде их инкубации. Видно, что кривая имеет сложную немонотонную форму, не соответствующую S-образным кривым, характерным для зависимостей “доза – эффект”. Кривую можно разбить на 6 участков: А-В, В-С, С-Д, D-E, E-F, F-G. На участке А-В, соответствующем диапазону концентраций $6,7 \cdot 10^{-10} - 4,3 \cdot 10^{-8}$ моль/л, ДР не оказывает существенного ЦТД, при дальнейшем примерно двукратном увеличении концентрации ДР (участок В – С) наблюдается резкое усиление ЦТД ДР, вплоть до полного подавления жизнеспособности клеток. В интервале концентраций ДР $8,6 \cdot 10^{-8} - 6,7 \cdot 10^{-7}$ моль/л (участок С – D) клетки полностью не жизнеспособны. При дальнейшем увеличении концентрации ДР до $5,4 \cdot 10^{-6}$ моль/л (участок D – E) наблюдается восстановление жизнеспособности клеток до величины $V=0,74$, которое сменяется её подавлением при дальнейшем увеличении концентрации ДР до $4,3 \cdot 10^{-5}$ моль/л в точке F. Окончательная гибель клеток наблюдается при концентрациях ДР больших $8,6 \cdot 10^{-5}$ моль/л – точка G.



Обсуждение полученных результатов

Суммируя полученные результаты, можно сказать, что в диапазоне приблизительно пяти порядков концентраций ДР ($10^{-10} - 10^{-5}$ моль/л) имеются две зоны концентраций, при которых клетки не жизнеспособны. Эти две зоны разделены участком, составляющим 2 порядка концентраций ДР, на котором клетки сначала восстанавливаются, а затем теряют свою жизнеспособность. Другими словами, концентрационная зависимость ЦТД ДР в отношении клеток глиомы 101/8 имеет ярко вы-

раженный бимодальный характер. Такого рода зависимости были обнаружены для многих лекарственных препаратов и биологически-активных веществ, когда стали исследовать их эффекты в сверхмалых дозах (СМД) [1]. Для ДР ранее также была продемонстрирована способность проявлять противоопухолевую активность в СМД. На модели карциномы лёгких Льюис у мышей ДР в СМД 10^{-20} М проявлял столь же высокую противоопухолевую активность, как и при стандартной терапевтической дозе $1,4 \cdot 10^{-3}$ М [2]. Наши результаты также демонстрируют способность ДР оказывать ЦТД в малых концентрациях порядка 10^{-8} моль/л, но уже на модели *in vitro*.

Наибольший интерес вызывает наличие на графике участка D – E, на котором наблюдается парадоксальный эффект восстановления жизнеспособности клеток с увеличением концентрации ДР. Этот результат позволяет сделать вывод о развитии при этих концентрациях ДР процессов, сопровождающихся ослаблением его ЦТД. С нашей точки зрения можно допустить две возможные причины такого эффекта. Первая может быть связана с физико-химическими свойствами самого ДР, а вторая – со свойствами клеток глиомы. Что касается первой причины, то можно предположить, что при этих концентрациях ДР образует надмолекулярные структуры, не способные проникать через плазматическую мембрану клеток и, следовательно, оказывать ЦТД. Такие надмолекулярные комплексы могут возникать, например, вследствие полимеризации молекул ДР в растворе или их взаимодействия с компонентами среды инкубации клеток. На такую возможность указывают работы, в которых продемонстрирована способность ДР образовывать в растворах димеры [7] или даже крупные фибриллярные структуры в присутствии органических кислот (цитрат, глутамат) [9]. Хотя возникновение подобных надмолекулярных структур происходит при значительно более высоких, чем в нашем эксперименте, концентрациях ДР (порядка 10^{-3} М), такую возможность исключить нельзя, поскольку локальная концентрация ДР на поверхности клетки, вследствие его сорбции, может значительно превосходить таковую в среде инкубации.

Другая, с нашей точки зрения, более вероятная причина восстановления жизнеспособности клеток при высоких концентрациях ДР, может быть связана с феноменом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Известно, что многие, как нормальные, так и злокачественные клетки, обладают системой АТФ-зависимых транспортных белков (АВС-транспортные белки), осуществляющих активное удаление разнообразных ксенобиотиков и, в частности, генотоксических веществ при их проникновении во внутриклеточное пространство [3]. ДР также является субстратом для АВС-транспортных белков, с чем и связывается развитие устойчивости к нему в процессе химиотерапии [6]. Логично допустить, что клетки глиомы 101/8 не являются исключением и также обладают такой транс-

портной системой. Возможно, что АВС-транспортные белки, осуществляющие удаление ДР из клеток, активируются и эффективно работают при определенных концентрациях внутриклеточного ДР. В этом случае восстановление жизнеспособности клеток на участке графика D – E можно объяснить активацией системы его удаления из клеток. С увеличением концентрации ДР в среде инкубации транспортная система перестает справляться со своей задачей, что приводит в начале к снижению жизнеспособности клеток (отрезок E – F), а затем и к полному подавлению (отрезок F – G).

Выводы

Таким образом, в результате проведенной работы впервые продемонстрирована немонокотонная бимодальная форма зависимости жизнеспособности клеточной линии глиомы 101/8 от концентрации ДР *in vitro*. С нашей точки зрения интерпретация такой зависимости может быть дана в терминах МЛУ опухолевых клеток. Для проверки этого предположения необходимо проведение дополнительных исследований.

Кроме того, самостоятельное практическое значение может иметь факт наличия зоны высокой цитотоксической активности ДР при низких концентрациях, на несколько порядков меньших (10^{-7} моль/л), чем стандартные терапевтические концентрации, близкие к максимально переносимым (10^{-3} моль/л). Поэтому, с учетом уже имеющихся сведений [2], целесообразно исследовать противоопухолевое действие ДР на модели перевиваемой линии глиомы 101/8 в области низких доз.

BI-MODALITY OF CYTOTOXIC EFFECT OF DOXORUBICIN

B.V. Rubtsov, L.I. Kondakova, A.S. Khalansky

It was conducted the measurement of cytotoxic activity of doxorubicin (Dox) against the tumor cell line of rat glioblastoma 101/8. Cytotoxic activity of Dox was measured in the concentration range of 10^{-10} – 10^{-4} mol/l by MTT-assay. It was found the bi-modality curve of cell viability on Dox concentration. Dox had completely suppressed the viability of cells at concentrations greater $4,3 \cdot 10^{-5}$ mol/l and in concentration range $8,6 \cdot 10^{-8}$ – $6,7 \cdot 10^{-7}$ mol/l. At the same time, in the concentration ranges of $6,7 \cdot 10^{-10}$ – $4,3 \cdot 10^{-8}$ mol/l and $6,7 \cdot 10^{-7}$ – $4,3 \cdot 10^{-5}$ mol/l cells completely or partially retained their viability. We discuss the resulting paradoxical curve of this 'dose-effect' dependence.

Key word: doxorubicin, cytotoxic activity, ultra low doses

Сведения об авторе

Рубцов Б.В. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии ФГБУ «НИИ Морфологии человека» РАМН; morfolhum@mail.ru

Литература

1. Бурлакова Е.Б. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов. / Е.Б. Бурлакова, А.А. Конрадов, Е.Л. Мальцева // Хим. физика. – 2003. – Т. 22. – №2. – С.21-40.
2. Сверхмалые дозы доксорубина: ингибирование опухолевого роста в эксперименте. / Островская Л.А. [и др.] // Бюл. экспер. биол. – 2002. – №4. – С. 52-54.
3. Baquley B. C. Multidrug resistance in cancer / B.C. Baquley // Methods Mol. Biol. – 2010. – №596. – PP. 1-14.
4. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application and cytotoxicity assay / T. Mosmann // J. Immunol. Meth. – 1983. – №65. – PP. 55-63.
5. Uptake of adriamycin in tumour and surrounding brain tissue in patients with malignant gliomas / H. von Holst [et al.] // Acta Neurochir. (Wien). – 1990. – №104. PP. 13-16.
6. A LDL-masked liposomal-doxorubicin reverses drug resistance in human cancer cells. / Kopecka J. [et.al.] // J. Control Release. – 2011. – №149(2). – PP. 196–205.
7. Self-association of doxorubicin and related compounds in aqueous solution. / Menozzi M. [et. al.] // J. Pharm. Sci. – 1984. – №6. – PP.766-70.
8. Chemotherapy of glioblastoma in rats using doxorubicin-loaded nanoparticles/ S.C.J Steiniger [et al.] // Int. J. Cancer. – 2004. – №109. – PP. 759- 767.
9. Doxorubicin physical state in solution and inside liposomes loaded via a pH gradient. / Xingong Li [et. al.] // BBA. – 1998. – №1415. – PP. 23-40.

© Яглова Н.В., Яглов В.В., 2012

УДК: 611.441-018.1

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ КЛЕТКАХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

Н.В. Яглова, В.В. Яглов

ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г.Москва

Синдром нетиреоидных заболеваний – дисфункция щитовидной железы, осложняющая течение многих тяжелых соматических расстройств. Патогенез этого явления мало изучен. Целью настоящего исследования было изучение ультраструктурных изменений в фолликулярных тироцитах самцов крыс Вистар после однократного введения большой дозы липополисахарида (ЛПС) *E.coli*, являющегося эндотоксином. Методом трансмиссионной электронной микроскопии выявлены структурные изменения в тироцитах через 1, 6, 12 и 24ч после введения ЛПС. Установлено, что введение ЛПС усиливает синтез и выделение тиреоглобулина в полость фолликулов и снижает его резорбцию. Впервые описано разобщение под действием ЛПС резорбции и расщепления тиреоглобулина в фолликулярных тироцитах, названное авторами неэффективной резорбцией.

Ключевые слова: липополисахарид, фолликулярные тироциты, ультраструктура, синдром нетиреоидных заболеваний

Щитовидная железа (ЩЖ) является органом, участвующим в регуляции всех процессов жизнедеятельности: рост и развитие организма, дифференцировка клеток, термогенез, потребление кислорода и интенсивность основного обмена, деятельность сердечно-сосудистой системы, мочеполовой системы и др. Различные тяжелые соматические заболевания сопровождаются развитием синдрома нетиреоидных заболеваний, проявляющегося снижением продукции тиреоидных гормонов, что значительно отягощает течение основного заболевания [4,7,8]. Патогенез этого синдрома мало изучен. Известно, что ведущую роль в регуляции деятельности ЩЖ играют гипоталамус и гипофиз, формируя функциональную ось, работающую по принципу обратной связи. Большой интерес, особенно в плане изучения патогенеза синдрома нетиреоидных заболеваний, представляют исследования влияния на деятельность ЩЖ патоген-ассоциированных паттернов. Одним из них является липополисахарид (ЛПС), являющийся основным компонентом эндотоксина грамотрицательных бактерий. Наименее изученным аспектом проблемы являются морфологические проявления изменений секреторной деятельности клеток ЩЖ. Целью эксперимента было изучить ультраструктурные изменения фолликулярных тироцитов и их секреторной деятельности в разные сроки развития синдрома нетиреоидных заболеваний, обусловленного воздействием ЛПС.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на самцах крыс Вистар массой тела 200-250гг. Крысам опытной группы (n=24) интраперитонеально вводили ЛПС *E.coli* штамм 026:В6 (“Sigma”, США) в дозе 10мг/кг, растворенный в 100 мкл стерильного физиологического раствора. Животных выводили из эксперимента через 1, 6, 12 и 24ч после введения ЛПС. Умерщвление животных производили передозировкой золетила (“Virbac Sante Animale”, Франция). Эксперимент проведен в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденными приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.1977г. ЩЖ фиксировали в растворе Буэна и после стандартной проводки заливали в парафин. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, проводили ШИК-реакцию. Изучение препаратов проводили на световом микроскопе Leica DM2500 с применением морфометрической программы “ImageScope” (“Leica microsystems CMS GmbH”, Австрия). Для электронной микроскопии кусочки ЩЖ фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида, контрастировали 1% раствором тетраоксида осмия и 0,5% спиртовым раствором уранила ацетата и заливали в смесь эпон-аралдит. Дополнительное контрастирование проводили солями свинца по Рейнольдсу. Препараты изучали в трансмиссионном электронном микроскопе “Libra 120” (“Carl Zeiss”, Германия). В сыворотке крови крыс определяли содержание эндотоксина с

помощью LAL-теста (“НВТ”, США), концентрации тироксина (Т4), и тиреотропного гормона (ТТГ). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы “Statistica 6.0”. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,01$.

Результаты и их обсуждение

Через 1ч после введения ЛПС содержание эндотоксина в сыворотке крови повышалось. Затем наблюдалось снижение уровня эндотоксинемии и повторный рост через 24ч после введения ЛПС, обусловленный развитием воспалительного процесса, повышением проницаемости эпителиального барьера кишечника и поступлением в кровотоки эндотоксина, продуцируемого микрофлорой кишечника (рис. 1).

Введение ЛПС привело к развитию у животных синдрома нетиреоидных заболеваний. Через 1ч после введения ЛПС отмечалось снижение концентрации Т4 и повышение концентрации ТТГ по принципу обратной связи (рис.1). По мере снижения уровня эндотоксинемии концентрация тиреоидных гормонов повышалась, а ТТГ, соответственно, снижалась. Через 24ч после введения ЛПС резкий рост эндотоксинемии и развитие воспалительного процесса привели к снижению концентрации Т4 и ТТГ. Таким образом, было установлено, что ЛПС оказывает непосредственное влияние на функциональную активность ЩЖ.

Через 1ч после введения ЛПС в паренхиме ЩЖ наблюдались изменения, связанные с увеличением размеров фолликулов. В периферической и центральной зонах долей размеры фолликулов увеличились в два раза по сравнению с контрольными значениями. В периферической зоне долей увеличение размеров фолликулов сопровождалось увеличением высоты фолликулярных тироцитов и размеров их ядер. В центральных зонах высота фолликулярных тироцитов не отличалась от контрольных значений, но наблюдалось статистически значимое увеличение размеров ядер тироцитов. В цитоплазме тироцитов часто встречались ШИК-положительные капли коллоида. Изменений микроциркуляции в ЩЖ не наблюдалось.

Ультраструктура тироцитов крыс контрольной группы представлена на рис.2а,б. Она характеризовалась умеренно развитой гранулярной эндоплазматической сетью (ГЭПС). Митохондрии были небольшого размера, в некоторых из них просветлен матрикс. Лизосомы имели средней электронную плотность. Некоторые из них сливались с гибнущими митохондриями и образовывали аутофаголизосомы. Под апикальной мембраной находилось умеренное количество секреторных гранул. В цитоплазме встречались единичные коллоидные капли, контактирующие с лизосомами.

При электронно-микроскопическом исследовании фолликулярные тироциты периферической зоны долей ЩЖ имели в основном призматическую форму. Ядра тироцитов – округлые с широкими, реже с глубокими инвагинациями, придающими клеткам на срезе

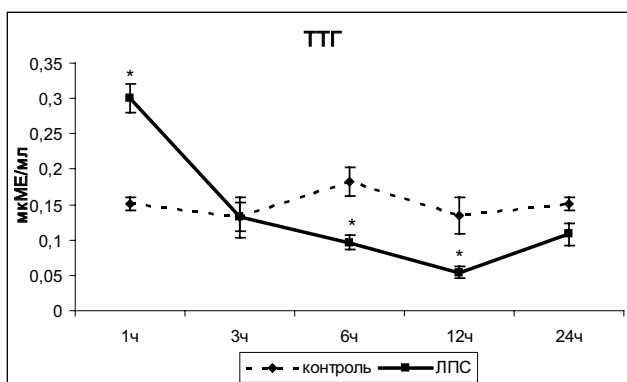
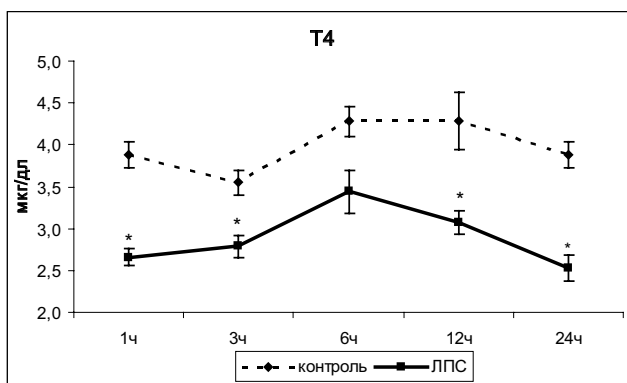
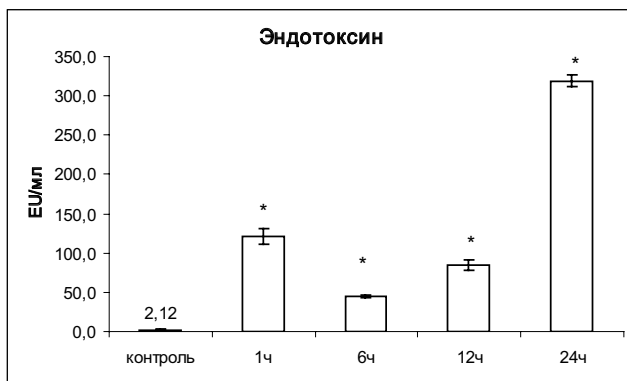


Рис. 1. Изменения концентраций эндотоксина, Т4 и ТТГ в сыворотке крови крыс в разные сроки после введения липополисахарида

Примечание: * – статистически значимые отличия от значений контрольной группы.

«двуядерный» вид (рис.2в). Эухроматин преобладал над гетерохроматином. Часто наблюдалась гипертрофия и эктопия ядрышка. ГЭПС сильно развита и представлена цистернами с хлопьевидным содержимым. В основном, ГЭПС располагалась в базальной части клеток. Комплекс Гольджи был сильно развит и располагался в апикальной части клеток. В фолликулярных тироцитах периферической зоны долей ЩЖ количество лизосом было значительно снижено. Единичные лизосомы были незрелыми или с конденсирующимся матриксом. Митохондрии более крупные. В единич-

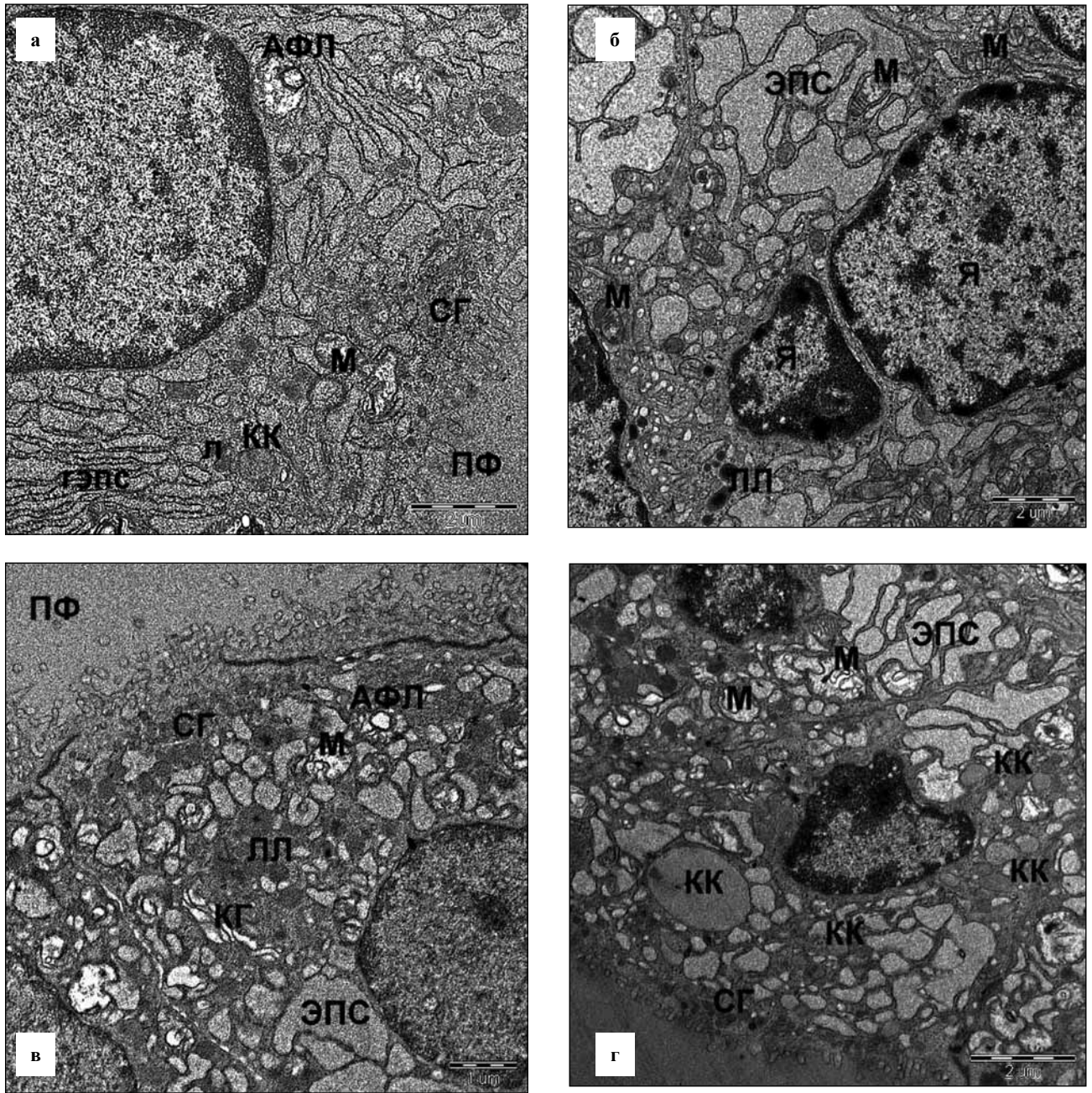


Рис.2. Ультраструктура фолликулярных тироцитов периферической зоны долей щитовидной железы крыс контрольной группы (а) и через 1ч после введения липополисахарида (в) и центральной зоны долей щитовидной железы крыс контрольной группы (б) и через 1ч после введения липополисахарида (г).

а – умеренно развитая ГЭПС, митохондрии (М) небольшого размера, в некоторых из них просветлен матрикс.

Лизосомы (Л) средней электронной плотности. Некоторые из них сливаются с гибнущими митохондриями и образуют аутофаголизосомы (АФЛ). Под апикальной мембраной умеренное количество секреторных гранул (СГ). Единичные коллоидные капли (КК), контактирующие с лизосомами.

б – под апикальной плазмолеммой тироцита видны многочисленные секреторные гранулы (СГ). Митохондрии (М) крупные, с просветленным матриксом, деструкцией крист. Лизосомы (Л) имеют содержимое средней электронной плотности. Некоторые из них сливаются с гибнущими митохондриями и образуют аутофаголизосомы (АФЛ). Канальцы ЭПС и цистерны комплекса Гольджи (КГ) расширены.

в – ядро(Я) тироцита имеет глубокие инвагинации, придающие клетке на срезе двуядерный вид. В ядре преобладает эухроматин. Резко расширены каналцы ЭПС. Между ними располагаются небольшого размера митохондрии (М).

г - расширение каналцев ЭПС. Многочисленные коллоидные капли (КК) различного размера в цитоплазме.

Под апикальной плазмалеммой умеренное количество секреторных гранул (СГ)

ных митохондриях наблюдался матрикса и деструкция крист. Коллоидные капли в цитоплазме практически не встречались. В цитоплазме апикального отдела фолликулярных тироцитов имелось большое количество секреторных гранул. Базальная поверхность клеток, прилежащая к капиллярам, имела незначительные по ширине и глубине инвагинации. Капилляры в основном с закрытым просветом, с истонченной, фенестрированной цитоплазмой эндотелиоцитов, реже с открытым просветом. В цитоплазме эндотелиоцитов находилось большое количество микропиноцитозных везикул.

В центральных зонах долей ЩЖ фолликулярные тироциты имели чаще призматическую форму. Комплекс Гольджи был менее развит, чем в фолликулярных тироцитах периферической зоны. Количество лизосом было невелико (рис.2г). Чаще встречались незрелые лизосомы. Митохондрии в клетках центральных зон в отличие от периферических зон были значительно крупнее. Большинство из них с выраженным отеком матрикса и деструкцией крист. В некоторых митохондриях наблюдалась миелинизация мембран. Часть митондрией плотно контактировала с лизосомами с образованием аутофаголизосом. Количество секреторных гранул в апикальной части фолликулярных тироцитов было умеренным. Отличительной особенностью фолликулярных тироцитов центральной зоны было наличие в цитоплазме мелких, средних и больших коллоидных капель. В некоторых клетках коллоидные капли сливались, образуя крупные коллоидные “озера” (рис.2г). Матрикс микроворсинок на апикальной поверхности клеток был просветлен. В цитоплазме апикальных частей фолликулярных тироцитов находилось большое количество секреторных гранул. Часто были видны фигуры экзоцитоза, свидетельствующие о выделении тиреоглобулина в полость фолликула. Капилляры в центральной зоне имели открытый и закрытый просвет. Просвет некоторых капилляров был обтурирован эритроцитами. В цитоплазме эндотелиоцитов имелись немногочисленные микропиноцитозные везикулы.

Таким образом, наблюдалось усиление синтетических процессов в фолликулярных тироцитах на фоне снижения или отсутствия резорбции и расщепления лизосомами тиреоглобулина.

Через 6ч после введения ЛПС синтетическая активность тироцитов была выше, чем в контрольной группе. Наблюдалось резкое расширение канальцев ГЭПС, цистерн комплекса Гольджи, большое количество секреторных гранул в апикальной части клеток. Особенно эти процессы были выражены в периферической зоне. Усиленный синтез белкового продукта сопровождался множественной деструкцией митондрией на фоне нарушений микроциркуляции в ЩЖ. По сравнению с предыдущим сроком исследования появились первые признаки синхронизации процессов синтеза и резорбции тиреоглобулина в тироцитах периферической зоны долей (наличие мелких коллоидных капель в цитоплазме). Уменьшилось количество коллоидных капель в ци-

топлазме фолликулярных тироцитов центральной зоны долей, что свидетельствовало об утилизации резорбированного тиреоглобулина. Тем не менее, синтетические процессы преобладали над резорбционными.

Через 12ч после введения ЛПС у крыс опытной группы выявлялись изменения морфометрических показателей в центральной зоне ЩЖ. Наблюдалось увеличение размеров фолликулов как по сравнению с предыдущим сроком исследования, так и по сравнению с контрольной группой. Высота фолликулярных тироцитов практически не изменялась, но по сравнению со значениями контрольной группы эти показатели были понижены. Увеличилась десквамация эпителия фолликулов. Отмечалось расширение сосудов и усиление их кровенаполнения. В периферической зоне долей увеличение размеров фолликулов было менее выраженным. Выявлено статистически значимое снижение высоты фолликулярных тироцитов и размеров их ядер по сравнению с предыдущим периодом исследования и со значениями контрольной группы.

При электронно-микроскопическом исследовании в фолликулярных тироцитах периферической зоны выявлены расширение ЭПС вплоть до апикальной плазмолеммы. В некоторых клетках отмечалась везикуляция ЭПС. Комплекс Гольджи был умеренно развит, наблюдалось расширение его цистерн и низкая электронная плотность их содержимого. Количество лизосом в тироцитах было небольшим. В митохондриях отек матрикса и деструкция мембран были менее выражены по сравнению с предыдущим сроком. Так же, как и в контрольной группе, отмечалось снижение количества секреторных гранул под апикальной мембраной фолликулярных тироцитов. Количество микроворсинок на апикальной поверхности было уменьшено. Микроворсинки выглядели менее длинными, чем в контрольной группе. В фолликулярных тироцитах центральной зоны явления везикуляции ГЭПС отсутствовали. Изменения в структуре комплекса Гольджи были идентичны таковым в клетках периферической зоны долей. Количество лизосом было больше, чем в периферической зоне, но меньше, чем в тироцитах контрольной группы, в которых на данном сроке исследования наблюдалось большое количество лизосом крупного размера с конденсирующимся матриксом. В отличие от контрольной группы в фолликулярных тироцитах крыс опытной группы преобладали в основном лизосомы среднего размера. Количество секреторных гранул в апикальных частях цитоплазмы фолликулярных тироцитов не отличалось от такового в клетках периферической зоны, но осмиофильность их содержимого была выше. Количество и длина микроворсинок на апикальной поверхности были значительно выше, чем у тироцитов периферической зоны. По сравнению с контрольной группой микроворсинки фолликулярных тироцитов были короче и имели более выраженные просветления матрикса, что свидетельствует об усилении резорбции коллоида. В цитоплазме

выявлялись единичные коллоидные капли небольшого размера. Таким образом, спустя 12 часов после введения ЛПС в фолликулярных тироцитах процессы синтеза и выделения тиреоглобулина преобладали над процессами резорбции.

Через 24ч после введения ЛПС изменения в строении ЩЖ характеризовались расширением сосудов, усилением их кровенаполнения с явлениями стазов и сладжей форменных элементов. Отмечалось снижение десквамации тироцитов в полость фолликулов. Наблюдался слабо выраженный отек стромы, разрыхление коллагеновых волокон. В периферической зоне долей ЩЖ размеры фолликулов превышали показатели контрольной группы. Высота фолликулярных тироцитов снизилась по сравнению с предыдущим сроком исследования и не отличалась от контрольных значений. В ряде фолликулов имелись резорбционные вакуоли, коллоид был плотным, компактным, имел фестончатые очертания. Выявлено статистически значимое снижение размеров ядер фолликулярных тироцитов по сравнению с контрольными показателями. Интенсивность десквамации фолликулярных тироцитов была значительно снижена. Изменения в строении в периферических и центральных зонах долей были аналогичными.

В центральной зоне долей ЩЖ наблюдалось статистически значимое уменьшение размеров фолликулов и высоты фолликулярных тироцитов по сравнению с предыдущим сроком исследования и контрольными значениями. Размер ядер тироцитов соответствовал значениям контрольной группы.

При электронно-микроскопическом исследовании в периферической зоне долей ЩЖ выявлены нарушения микроциркуляции: наблюдались стазы форменных элементов, просветы капилляров и перикапиллярное пространство были резко сужены. На фоне этих изменений протекали активные процессы синтеза белка. ГЭПС в тироцитах была развита меньше, чем через 12ч после введения ЛПС, но по сравнению с контрольными значениями наблюдалось расширение канальцев ГЭПС. Они были заполнены хлопьевидным осмиофильным содержимым низкой электронной плотности. Цистерны и вакуоли комплекса Гольджи были расширены. Наблюдалось формирование секреторных гранул и первичных лизосом с осмиофильным матриксом высокой электронной плотности. Образование лизосом было более выраженным, чем формирование секреторных гранул. Количество лизосом в тироцитах периферической зоны было больше, чем в центральной. Увеличивалось количество митохондрий с отчетным, просветленным матриксом и практически разрушенными кристами. Гибнущие митохондрии и лизосомы часто образовывали аутофаголизосомы. Под апикальной плазмолеммой фолликулярных тироцитов выявлялось умеренное количество секреторных гранул. В микроворсинках проявлялись признаки резорбции (просветление матрикса). В цитоплазме наблюдалось незначительное количество коллоидных капель

различного размера, часть которых контактировала с лизосомами. В ядре преобладал эухроматин, отмечалась эктопия ядрышка.

Выявленные морфологические изменения через 24 ч после введения ЛПС указывают на неоднородность реакции центральных и периферических зон долей ЩЖ. В центральных долях отмечались уменьшение размеров фолликулов и относительная сбалансированность процессов синтеза и резорбции. В периферических зонах отмечался выраженный дисбаланс между синтезом и резорбцией тиреоглобулина. Интенсивность процессов резорбции значительно отставала от выделения тиреоглобулина в полость фолликулов.

На начальной стадии развития синдрома нетиреоидных заболеваний (через 1 час после введения ЛПС) наблюдалось нарушение секреторной деятельности клеток ЩЖ, приводящее к повышению секреции ТТГ по принципу обратной связи. Морфологически это проявлялось усилением синтетических процессов в фолликулярных тироцитах, невыраженностью признаков резорбции и расщепления тиреоглобулина в виде отсутствия коллоидных капель и их контакта с лизосомами, значительным уменьшением количества лизосом в периферической зоне долей ЩЖ по сравнению с контрольной группой. Изменения в центральной зоне долей ЩЖ свидетельствовали также о разобщении процессов резорбции и расщепления тиреоглобулина, что позволило выделить такое нарушение секреторной деятельности фолликулярных тироцитов как неэффективная резорбция – накопление множественных коллоидных капель в цитоплазме фолликулярных тироцитов, их слияние, образование крупных коллоидных капель и отсутствие их контакта с лизосомами, что приводило к увеличению размеров фолликулов ЩЖ.

Усиление нарушений микроциркуляции и присоединение через 24ч снижения секреции ТТГ морфологически проявлялось разнонаправленностью морфодинамических процессов в периферической и центральной зонах долей ЩЖ. Таким образом, в центральной зоне появились признаки усиления функциональной активности за счет увеличения количества фолликулов. Однако нарушения микроциркуляции, приводящие к дефициту энергии, а также наблюдавшиеся признаки неэффективной резорбции не приводили к повышению продукции тиреоидных гормонов.

Полученные нами данные позволили не только впервые определить механизмы развития синдрома нетиреоидных заболеваний, вызванного эндотоксикозом, и описать его морфологические проявления, но и опровергнуть некоторые мнения о том, что синдром нетиреоидных заболеваний – это гипоталамо-гипофизарная дисфункция, при которой гипофункция ЩЖ обусловлена только снижением секреции ТТГ гипофизом, и что эти нарушения носят неспецифический характер [2,5,6]. Воздействие ЛПС на фолликулярные тироциты

и связь между содержанием эндотоксина в крови и изменениями тиреоидного статуса и морфологическими изменениями ЩЖ и фолликулярных тироцитов указывают не только на непосредственное поражение ЩЖ, но и, возможно, на роль специфического этиологического фактора в развитии СНТЗ. В последние годы появились данные об экспрессии фолликулярными тироцитами функционально активных толл-подобных рецепторов, что свидетельствует о возможности непосредственного воздействия бактериальных и вирусных антигенов на секреторную деятельность ЩЖ [3,9]

Результаты настоящего исследования также показали, что определение функциональной активности ЩЖ только по общепринятым морфологическим критериям [1] могут привести к ошибочным заключениям. Тщательное сопоставление данных об изменении тиреоидного статуса с изменениями, наблюдаемыми в ЩЖ на светооптическом и ультраструктурном уровнях показывают, что нарушения секреторной деятельности фолликулярных тироцитов могут происходить не только путем повышения или снижения скорости образования и выделения гормонов в целом, но и путем разобщения отдельных фаз секреторного цикла. Эти данные подчеркивают, что при оценке секреторной деятельности ЩЖ по морфологическим критериям, оценивать нужно изменения показателей отдельных фаз секреторного цикла. Из литературных данных известно, что увеличение высоты фолликулярных тироцитов и уменьшение размеров фолликулов являются признаками повышенной, а уменьшение высоты клеток и увеличение размеров фолликулов – пониженной функциональной активности желез. У нас было выявлено, что снижение продукции гормонов железой сопровождалось одновременно повышением высоты тироцитов, увеличением размеров ядер и увеличением размера фолликулов, то есть были выявлены признаки разобщения фаз синтеза и выделения тиреоглобулина в полость фолликулов и фазы резорбции тиреоглобулина. Появление коллоидных капель в апикальной части цитоплазмы фолликулярных тироцитов также считается признаком повышенной функциональной активности. По нашим данным, скопление коллоида в тироцитах в количествах, при которых он выявляется на светооптическом уровне в виде ШИК-положительных капель, также является проявлением разобщения фаз резорбции и расщепления коллоида и обусловлено низкой лизосомальной реакцией. Таким образом, однозначное трактование изменения высоты фолликулярных тироцитов, размеров ядер тироцитов, фолликулов ЩЖ, наличия или отсутствия капель коллоида в цитоплазме как повышение или понижение функциональной активности желез, особенно при патологоанатомических исследованиях, где нет возможности динамического наблюдения изменений или сравнения их с контрольной группой, может привести к неправильным заключениям.

Выводы

1. Липополисахарид оказывает на щитовидную железу амбивалентное действие, являясь активатором фазы синтеза и ингибитором фазы резорбции и расщепления тироглобулина в фолликулярных тироцитах, в отличие от ТТГ, активирующего все стадии гормоногенеза.

2. Ультраструктурными проявлениями действия липополисахарида на фолликулярные тироциты является появление признаков усиления синтеза и выделения тиреоглобулина (расширение канальцев эндоплазматической сети, цистерн комплекса Гольджи, увеличение количества секреторных гранул в апикальной части клеток) и снижение его резорбции и расщепления лизосомами (отсутствие мелких коллоидных капель в цитоплазме, значительное уменьшение количества лизосом) или его неэффективная резорбция (накопление множественных коллоидных капель в цитоплазме фолликулярных тироцитов и отсутствие их контакта с лизосомами).

3. На светооптическом уровне разобщение синтеза, выделения и резорбции тиреоглобулина проявляется увеличением высоты фолликулярных тироцитов, размеров их ядер и одновременно увеличением размеров фолликулов. Признаком неэффективной резорбции является наличие множественных крупных ШИК-положительных капель в цитоплазме фолликулярных тироцитов.

4. Увеличение высоты фолликулярных тироцитов и размеров их ядер является морфологическим проявлением усиления синтетических процессов в клетке, но не указывает на повышение функциональной активности щитовидной железы.

Литература

1. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Руководство. / О.К. Хмельницкий. – СПб., 2002. – 288с.
2. Adler S. The nonthyroidal illness syndrome. / S. Adler, L. Wartofsky // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* – 2007. – V.36. – P.657-672.
3. Bacterial Lipopolysaccharide Stimulates the Thyrotropin-Dependent Thyroglobulin Gene Expression at the Transcriptional Level by Involving the Transcription Factors Thyroid Transcription Factor-1 and Paired Box Domain Transcription Factor 8 / M. Velez, et al. // *Endocrinology.* – 2006. – V. 147. – No. 7. – P. 3260-3275.
4. Changes in thyroid hormone parameters after acute myocardial infarction / B. Eber, et al. // *Cardiology.* – 1995. – V.66, No.2. – P.152-156.
5. De Groot L. “Non-thyroidal illness syndrome” is functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge / L. De Groot // *J. Endocrinol. Invest.* – 2003. – V.26. P.1163-1170.
6. De Groot L. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement thera-

- pies / L. De Groot // Crit. Care Clin. – 2006. – V.22, No.1. – P.57-86.
7. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors / K. Joosten, et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – V.85, No.10. – P.3746-3753.
 8. Kaptein E. Clinical relevance of thyroid hormone alterations in nonthyroidal illness / E. Kaptein // Thyroid International. – 1997. – V.4. – P.22-25.
 9. Suppression of iodide uptake and thyroid hormone synthesis with stimulation of the type I interferon system by double-stranded ribonucleic acid in cultured human thyroid follicles / K. Yamazaki, et al. // Endocrinology. – 2007. – V.148. – No.7. – P.3226-3235.
 10. Warner M. Mechanism behind the non-thyroidal illness syndrome: an update / M. Warner, G. Beckett. // J. Endocrinol. – 2010. – V.205. – P.1-13

ALTERATIONS OF FOLLICULAR THYROCYTES ULTRASTRUCTURE INDUCED BY LIPOPOLYSACCHARIDE

N.V. Yaglova, V.V. Yaglov

Nonthyroidal illness syndrome is a severe complication of somatic disorders with poorly understood pathogenesis. The aim of the study was to determine main ultrastructural alterations of follicular thyrocytes in nonthyroidal illness syndrome cased in male Wistar rats by single intraperitoneal injection of E.coli lipopolysaccharide (10mg/kg body weight). Transmission electron microscopy of follicular thyrocytes performed 1,6,12, and 24hh after injection found that lipopolysaccharide enhanced synthesis and exocytosis of thyroglobulin and decreased its endocytosis. The authors also revealed disruption of endocytosis of thyroglobulin and its proteolysis induced by lipopolysaccharide and named this phenomenon as a “non-efficacious resorbtion”.

Key words: lipopolysaccharide, follicular thyrocytes, ultrastructure, nonthyroidal illness syndrome

Сведения об авторах

Яглова Наталья Валентиновна – докт. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы, ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН. 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д.3. Тел./факс (499) 120-80-65, моб. 8-910-404-21-01, E-mail: yaglova@mail.ru

Яглов Валентин Васильевич – докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией развития эндокринной системы ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН. 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д.3. Тел./факс (499) 120-80-65

© Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., 2012

УДК: 616-091(075.8)

ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА ФОРМУЛИРОВКИ КЛИНИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ДИАГНОЗОВ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ МКБ-10

О.В.Зайратьянц^{1,2}, Л.В.Кактурский²

¹ ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития России, 127473, Москва, Делегатская, 20,

² ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3.

В статье приведены основные принципы формулировки клинических и патологоанатомических диагнозов в соответствии с требованиями МКБ-10. Даны определения рубрикам диагноза, понятиям основное, основное комбинированное, конкурирующие, сочетанное, фоновое заболевания, осложнения основного заболевания, сопутствующие заболевания. Основное внимание уделено формулировке диагнозов при наиболее часто встречающихся заболеваниях.

Ключевые слова: патологоанатомическая служба, правила формулировки диагноза, требования МКБ-10

Правила формулировки клинических и патологоанатомических диагнозов основаны на требованиях Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, в настоящее время – десятого пересмотра (МКБ-10). МКБ-10 была принята 43-ей Всемирной Ассамблеей здравоохранения в 1989 г. и введена в действие на территории РФ с 01.01.1998 г. приказом МЗ РФ от 27.05.97 г. № 170 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на МКБ-10» [1, 2].

Важно учитывать, что МКБ-10 ежегодно обновляется Комитетом экспертов ВОЗ (WHO ICD-10 Update Reference Committee) и все изменения публикуются на сайте <http://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/en>.

Диагноз – это краткое врачебное заключение о патологическом состоянии здоровья обследуемого, об имеющихся у него заболеваниях (травмах) или о причине смерти, оформленное в соответствии с действующими стандартами и выраженное в терминах, предусмотренных действующими классификациями и номенклатурой болезней. Содержанием диагноза могут быть также особые физиологические состояния организма (беременность, климакс, состояние после разрешения патологического процесса и др.), а также заключение об эпидемическом очаге.

Диагноз – одна из основ управления качеством медицинских услуг. Достоверность данных, представляемых органами здравоохранения о заболеваемости и причинах смерти населения, о качестве лечебно-

диагностической работы медицинских организаций, зависит от унификации и точного соблюдения правил формулировки и кодирования диагнозов, выполнения требований к оформлению медицинских свидетельств о смерти.

Диагноз является результатом и показателем работы врача, документальным свидетельством уровня его профессиональной квалификации. На основании анализа диагнозов делается заключение о качестве оказания медицинской помощи, решаются юридические вопросы и вопросы страховой медицины, формируется статистика заболеваемости и смертности. Хотя вышесказанное касается оформления всей медицинской документации, но исключительное значение имеет именно диагноз как интегральный показатель клинического мышления врача.

Дефекты формулировки или кодирования диагноза – показатель неудовлетворительных квалификации врача и качества организации лечебно-диагностического процесса, основа возникновения правовых проблем и искажения государственной медицинской статистики.

Диагноз должен быть нозологическим, соответствовать требованиям МКБ-10, содержать дополнительную интранозологическую характеристику, быть этиологическим и патогенетическим, структурированным по рубрикам, логически обоснованным, достоверным и своевременным [1, 2, 4].

Диагноз должен быть рубрифицирован, то есть всегда записан в виде следующих трех рубрик:

1. «Основное заболевание» – при монокаузальном диагнозе представлено одним заболеванием (травмой), при би- и мультикаузальном («Комбинированное основное заболевание») – двумя, реже – тремя нозологическими единицами (конкурирующими, сочетанными или основным и фоновым заболеваниями). Следует избегать формулировки диагноза с указанием более трех основных заболеваний из-за особенностей дальнейшей статистической обработки медицинской информации и с целью соблюдения причинно-следственных (этиологических и патогенетических) принципов построения диагноза.

2. «Осложнения основного заболевания», включая смертельное осложнение при наступлении летального исхода.

3. «Сопутствующие заболевания».

Нерубрифицированные клинический диагноз непригоден для кодирования и статистического анализа, а при летальном исходе не подлежат сопоставлению (сличению) с патологоанатомическими. В случае нерубрифицированного заключительного клинического диагноза независимо от результатов патологоанатомического вскрытия выставляется расхождение диагнозов по II категории и субъективной причине – неверная формулировка (оформление) заключительного клинического диагноза.

Основное заболевание – это одна или несколько (при комбинированном основном заболевании) нозологических единиц – заболеваний или травм, которые сами по себе или в связи с осложнениями вызывают первоочередную необходимость оказания медицинской помощи в связи с наибольшей угрозой работоспособности, жизни и здоровью, либо приводят к инвалидности, либо становятся причиной смерти.

Для этапных клинических диагнозов определение основного заболевания шире: основным является то заболевание (травма, патологический процесс), которое явилось причиной обращения к врачу, причиной госпитализации и лечебно-диагностических мероприятий, а при неблагоприятном исходе привело к инвалидизации или смерти больного. В связи с этим в процессе лечения больного диагноз основного заболевания может меняться. Не допускается указание в качестве основного заболевания тех нозологических единиц, которые были диагностированы на более ранних этапах лечебно-диагностического процесса, но которые не оказали влияния на текущий эпизод лечебно-диагностического процесса или не явились причиной смерти.

Хирургические операции и лечебно-диагностические манипуляции (их перечень с указанием даты проведения и др.) указываются вместе с патологическими процессами (в тех же рубриках), по поводу которых они производились. Не следует употреблять словосочетание «Состояние после... (операции и др.)», а должно быть указано полное наименование той или иной операции, медицинской манипуляции или процедуры и дата их проведения. Необходимо рассматривать

оперативные вмешательства как прямые последствия хирургического заболевания, и, в соответствии с требованиями МКБ-10, считать послеоперационными все осложнения, возникшие в течение 4-х недель после хирургического вмешательства.

В рубриках диагноза «Основное заболевание» и «Сопутствующие заболевания» на первом месте всегда должна стоять нозологическая единица (заболевание, травма, если это невозможно – синдром), имеющая код в МКБ-10. Далее идет уточнение ее формы, особенностей патогенеза или танатогенеза, указываются ее проявления. При необходимости эти проявления дополняются лабораторными и другими данными.

В случаях, когда основное заболевание представлено двумя и более нозологическими единицами, при оформлении диагноза первую рубрику обозначают не как «Основное заболевание», а как «Комбинированное основное заболевание». Далее указывают: конкурирующие заболевания, или сочетанные заболевания, или основное заболевание и после него – фоновое заболевание, и перечисляют каждое из них с красной строки (можно ограничиться номерами – цифрами 1, 2 и т.д.).

Конкурирующие заболевания – это равноценные по тяжести нозологические единицы (травмы), которыми одновременно страдает больной и по поводу которых проводятся (проводилось) обследование или лечение во время последнего эпизода обращения за медицинской помощью (или страдал умерший и каждая из них несомненно могла привести к смерти).

Сочетанные заболевания – это взаимно отягощающие друг друга нозологические единицы или травмы, которыми одновременно страдает больной и по поводу которых проводятся (проводилось) обследование или лечение во время последнего эпизода обращения за медицинской помощью (или которые одновременно привели к смерти, причем каждое из них в отдельности не вызвало бы летального исхода).

Фоновым заболеванием является такое, которое этиологически не связано с основным, но включилось в общий патогенез с основным заболеванием, явилось одной из причин его развития, впоследствии отягощало течение (при летальном исходе – способствовало возникновению смертельных осложнений основного заболевания, приведших к летальному исходу). Например, для различных ишемических поражений сердца, головного мозга и др. (нозологические единицы из групп ИБС, ЦВБ и др.) наиболее частыми фоновыми заболеваниями являются виды артериальной гипертензии и сахарного диабета. Однако недопустимо указывать в таких ситуациях фоновым заболеванием, например, хроническую алкогольную интоксикацию. При ятрогенном основном заболевании фоновым становится то, по поводу которого производилось медицинское мероприятие.

Все болезни, входящие в состав комбинированного основного заболевания, оцениваются как равноправные, тем не менее, принципиальное значение имеет

та, которая выставлена на первом месте. Так, в большинстве статистических разработок при отборе «первоначальных причин смерти» учитывается только та нозологическая форма, которая выставлена на первом месте в рубрике «Основное заболевание» или «Комбинированное основное заболевание». При летальном исходе она же должна быть записана как первоначальная причина смерти в части I пункта 19 медицинского свидетельства о смерти (вторая нозологическая единица – конкурирующее, сочетанное, фоновое заболевания, – если она имеется, записывается и кодируется в части II пункта 19 медицинского свидетельства о смерти).

При прочих равных условиях среди конкурирующих или сочетанных заболеваний предпочтение имеет и на первое место в диагнозе выставляется нозологическая единица:

- 1) более тяжелая по характеру или осложнениям (при летальном исходе – имеющая наибольшую вероятность быть причиной смерти),
- 2) более значимая в социальном и санитарно-эпидемиологическом плане (инфекционные болезни, новообразования, инфаркт миокарда и др.),
- 3) потребовала больших экономических затрат при проведении лечебно-диагностических мероприятий.

Осложнения основного заболевания – это нозологические единицы (например, очаговая пневмония), травмы, синдромы и симптомы (например, недостаточность кровообращения), патологические процессы, которые патогенетически (прямо или косвенно) связаны с основным заболеванием, но не являются при этом его проявлениями. Осложнения основного заболевания определяются также как патологический процесс, патогенетически и/или этиологически связанный с основным заболеванием, утяжеляющий его течение и, нередко, являющийся непосредственной причиной смерти.

Проявления основного заболевания стереотипны, а осложнения – индивидуальны. Граница между понятиями «проявление» и «осложнение» основного заболевания не всегда четко определена. Например, синдром портальной гипертензии при циррозе печени или легочное сердце при ХОБЛ логично считать проявлениями основного заболевания, однако допускается перенос их в рубрику осложнений.

Не допускается указание метастазов новообразований (т.е. стадии прогрессии опухоли) в рубрике их осложнений. Не допускается подменять осложнения описанием механизма смерти. Перечислять осложнения можно в патогенетической или временной последовательности. При летальном исходе среди всей группы осложнений основного заболевания выделяют одно важнейшее – смертельное осложнение (непосредственная причина смерти). Выделение более одного смертельного осложнения делает невозможным их достоверный анализ и статистический учет. Смертельное

осложнение допустимо указывать в начале рубрики «Осложнения», нарушая их патогенетическую или временную последовательность.

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия (их перечень с указанием даты и времени проведения и др.) указываются с красной строки отдельным абзацем (отдельной подрубрикой) после рубрики «Осложнения основного заболевания» и до рубрики «Сопутствующие заболевания». Осложнения реанимационных мероприятий и интенсивной терапии, патогенетически не связанные с основным заболеванием и его осложнениями, – это особый вид ятрогенных патологических процессов, которые указываются в этой же подрубрике.

Сопутствующие заболевания – это одна или несколько нозологических единиц, которые в ходе последнего эпизода оказания медицинской помощи (или при наступлении летального исхода), не имели причинно-следственной связи с основным заболеванием, уступали ему в степени необходимости оказания медицинской помощи, влияния на работоспособность, опасности для жизни и здоровья и не явились причиной смерти. При этом по поводу этих заболеваний могли производиться определенные лечебно-диагностические мероприятия. Сопутствующие заболевания не могут иметь смертельных осложнений.

Не допускается в качестве основного или сопутствующего заболеваний указывать только групповые (родовые) понятия, такие, как «Ишемическая болезнь сердца», «Цереброваскулярная болезнь», «Хроническая обструктивная болезнь легких» и др., без последующего (после двоеточия) уточнения конкретной нозологической единицы (соответственно, например, «острый инфаркт миокарда», «постинфарктный кардиосклероз», «ишемический инфаркт головного мозга», «хронический гнойный обструктивный бронхит в стадии обострения» и др.).

Не допускается употребление в любой рубрике диагноза терминов «атеросклероз», «общий атеросклероз», «генерализованный или распространенный атеросклероз», «атеросклероз аорты и крупных артерий» без уточнения поражения конкретных артерий и органов. Только атеросклероз аорты, почечных артерий или артерий нижних конечностей могут быть указаны в диагнозе при наличии связанных с ними смертельных осложнений (разрыв аневризмы, атеросклеротическая гангрена конечности и др.). Для таких случаев в МКБ-10 имеются соответствующие коды.

Не допускается представлять в диагнозе атеросклероз (артерий органов, аорты) как фоновое заболевание для ишемических поражений сердца, головного мозга, кишечника и др., так как эти органные поражения выделены в современных классификациях как самостоятельные нозологические единицы. Атеросклеротическое поражение артерий этих органов (стенозирующий атеросклероз) указывается в рубрике «Основное заболевание» или «Сопутствующее заболевание» сразу

после формулировки нозологической формы в качестве проявления данного заболевания.

Не допускается подменять термином «токсический» термин «алкогольный» при соответствующих нозологических единицах из группы алкогольных висцеропатий (алкогольный цирроз печени, алкогольная кардиомиопатия, алкогольная энцефалопатия и др.).

Не допускается в любой рубрике диагноза употребление некорректных терминов: «коронаросклероз», «коронарокардиосклероз», «церебросклероз», а также неточных: «смешанная энцефалопатия», «асцит-перитонит», «инфаркт-пневмония» и им подобных.

Нозологические единицы из группы ИБС исключают, если выявленные ишемические повреждения миокарда (инфаркт миокарда) и их исходы, (кардиосклероз), обусловлены коронариитами и миокардитами различной этиологии, тромбоэмболическими осложнениями других заболеваний (например, инфекционного или ревматического эндокардитов), травматическими повреждениями, первичной опухолью сердца или метастазами опухолей, пороками развития сердца или коронарных артерий. В частности, аневризму коронарной артерии сердца с разрывом и развитием гемотампонады сердца не следует относить к заболеваниям из группы ИБС.

В комбинированном основном заболевании нозологические единицы из группы острых ишемических болезней сердца (внезапная коронарная смерть, инфаркт миокарда) имеют как медико-социальный, так и танатогенетический (при летальном исходе) приоритет, и, по возможности, выставляются на первое место, если, конечно, другие особенности наблюдения не диктуют иной формулировки диагноза.

В МКБ-10 предусмотрена рубрика «Внезапная сердечная смерть (ВСС)» (код I 46.1). ВСС – это групповое понятие. Спектр патологии, обуславливающей ВСС, весьма широк (нозологические единицы из групп ИБС, кардиомиопатий, миокардитов, пороков развития сердца и сосудов, синдромы Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругада, удлинения интервала Q–T и др.). Самой частой разновидностью ВСС является внезапная (или острая) коронарная смерть, шифруемая кодом I 24.8. Рубрику «ВСС» следует использовать в крайне редких случаях, когда характер патологического процесса (заболевания), лежащего в основе поражения сердца, не удается установить, а также при стопроцентном исключении насильственного характера смерти.

Сахарный диабет (1-го или 2-го типов) указывается как основное заболевание только в случаях:

- 1) диабетической (гипер- или гипогликемической, кетоацидотической, гиперосмолярной, гиперлактацидемической) комы,
- 2) диабетической гангрены (в основном, стопы),
- 3) синдрома Киммельстилл-Уилсона (диабетическая нефропатия V стадии по Mogensen или III – нефросклеротической стадии).

В других ситуациях сахарный диабет выставляется как фоновое или сопутствующее заболевание.

Сепсис (кроме инфекционного эндокардита, менингококкемии, анаэробного сепсиса, и некоторых других его форм, которые всегда выставляются как основное заболевание) указывается как основное заболевание только в следующих случаях:

- 1) первичный очаг не найден (криптогенный сепсис) или излечен;
- 2) сепсис развился после легкой травмы или ожога первой степени;
- 3) сепсис развился на фоне сахарного диабета (в случаях, когда сахарный диабет не может быть выставлен как основное заболевание), других фоновых заболеваний, безусловно ведущих к развитию вторичного иммунодефицитного синдрома (например, при хроническом алкоголизме, хронической алкогольной интоксикации, наркомании), а также, в исключительных случаях, на фоне первичных (врожденных) иммунодефицитных синдромов (если они, как чаще требуется по МКБ-10, не выставлены в качестве основного заболевания);
- 4) ятрогенный сепсис в случаях, предусмотренных правилами формулировки диагноза для ятрогенных осложнений, например, при технически неверно выполненных или произведенных по поводу ошибочного диагноза диагностических или лечебных манипуляциях и т.д.

В других ситуациях сепсис указывается в диагнозе в рубрике осложнений основного заболевания. Септический шок, также как и эндотоксический шок (выделенный отдельно в МКБ-10) во всех случаях рассценивается как осложнение основного заболевания.

При новообразованиях основным заболеванием (в т.ч. в составе комбинированного основного заболевания), становится только то, которое действительно явилось поводом обследования или лечения во время последнего эпизода обращения за медицинской помощью (или при летальном исходе – первоначальной причиной смерти). В других случаях новообразование указывают как сопутствующее заболевание.

При онкологических заболеваниях важно дифференцировать поражения органов кровообращения, дыхания, пищеварения и т.д., развившиеся в результате паранеопластических синдромов и в терминальном периоде заболевания (нарушения свертываемости крови и др.), и самостоятельные болезни этих органов, совпавшие с ними по времени (нозологические единицы из группы ишемических болезней сердца, цереброваскулярных заболеваний и др.). Например, инфаркт миокарда в первом случае следует указать в рубрике «Осложнения» для новообразования (при гиперкоагуляционном синдроме с тромбозом коронарной артерии), во втором – в рубрике комбинированного основного заболевания, как нозологическую единицу из группы ишемических болезней сердца и, нередко, первоначальную причину смерти онкологического больного.

Не допустимыми являются такие неточные по существу и локализации новообразований формулировки, как «цирроз-рак печени», «рак гепато-дуоденальной зоны», «опухоль головного мозга», «опухоль почки», «рак крови» и т.д. Должна быть указана локализация опухоли в органах, таких, как парные органы, а также головной мозг, печень, желудок, кишечник и т.д. Не допускаются диагнозы без уточнения локализации новообразования, такие, как «рак легкого», «рак желудка», «рак матки», «рак щитовидной железы», «глиобластома головного мозга» и др.

В диагнозе для тех опухолей, где это необходимо в соответствии с современными классификациями, требуется указать стадию злокачественного новообразования по международной системе TNM (стадии онкологического заболевания, обозначаемые цифрами «1, 2, 3, 4» – не удовлетворяют современной формулировке диагноза).

Для гистологической верификации опухоли или для уточнения ее топографии (используется в заключениях при исследовании биопсийного и операционного материала) следует также применять шифры Международной классификации болезней в онкологии (МКБ-О).

Не все понятия и коды МКБ-10 допустимо использовать для формулировки и кодирования основного заболевания. В МКБ-10 включены не только нозологические единицы, но и синдромы, симптомы, патологические состояния, травмы, условия получения повреждений и травм. Многие из них предназначены для кодирования причин обращения за врачебной помощью, для статистического анализа патологических состояний, явившихся причинами госпитализации, когда еще не ясен диагноз.

Ятрогении (ятрогенные патологические процессы, патология диагностики и лечения) – групповое понятие, объединяющее всё разнообразие неблагоприятных последствий (нозологические единицы, синдромы, патологические процессы) любых медицинских воздействий на больного, независимых от правильности их исполнения. При ятрогенных патологических процессах правила формулировки диагноза и их кодирования по МКБ-10 подчиняются общим требованиям, предъявляемым к формулировке диагнозов при других заболеваниях. Ятрогенные патологические процессы могут фигурировать в диагнозе в любых рубриках, в зависимости от их тяжести (при летальном исходе – роли в танатогенезе).

Категорически запрещается употреблять термины «ятрогения», «ятрогенное осложнение», «ятрогенный патологический процесс» и им подобные в каких-либо из рубрик диагноза, медицинском свидетельстве о смерти. Они могут и должны быть использованы только в клинко-анатомическом эпикризе протокола патологоанатомического вскрытия, в карте экспертной оценки летального исхода на основании результатов патологоанатомического вскрытия и в соответствующих медицинских документах клинко-экспертных

комиссий и отчетных формах патологоанатомических и иных медицинских учреждений.

Психиатрические заболевания указывают в качестве основного заболевания, если они сами или их осложнения явились причиной оказания медицинской помощи, а в случае летального исхода привели больного к смерти. Если больной скончался от соматического заболевания, не связанного с психическими нарушениями, то именно оно учитывается как основное заболевание (первоначальная причина смерти). Наличие психиатрических заболеваний, патологических процессов, вызванных алкоголем или наркоманией и не имевших значения в танатогенезе, указывается в рубрике «Сопутствующие заболевания» и имеет приоритет в оформлении части II пункта 19 медицинского свидетельства о смерти [3].

Психические и поведенческие расстройства, поражения внутренних органов, вызванные употреблением алкоголя, представляют собой групповое понятие «алкогольная болезнь». В нее входят родовые понятия, стадии алкогольной болезни, каждая из которых представлена группами нозологических единиц с соответствующими кодами МКБ-10: острая алкогольная интоксикация – отравление алкоголем или его суррогатами (нередко на фоне хронического алкоголизма или хронической алкогольной интоксикации); хроническая алкогольная интоксикация (приравнивается к понятию «бытовое пьянство») с алкогольным поражением органов (алкогольные висцеропатии); хронический алкоголизм.

При наступлении летального исхода отравление алкоголем (этанолом) и его суррогатами является предметом судебно-медицинской экспертизы, все другие умершие направляются на патологоанатомическое вскрытие (если это предусмотрено нормативными документами).

При хроническом алкоголизме и хронической алкогольной интоксикации в зависимости от тяжести поражения на первый план обычно выходит алкогольное поражение одного из органов (орган-мишень). Алкогольная патология органа-мишени является первоначальной причиной смерти в случаях летальных исходов. Обычно при этом имеются проявления патологических процессов, вызванных алкоголем, также в ряде других органов и систем, но уступающих по тяжести и роли в танатогенезе.

Формулировка диагноза при алкогольной болезни основана на разделении хронического алкоголизма, острой и хронической алкогольной интоксикации, учитывает полиорганность их проявлений.

Острая алкогольная интоксикация (отравление алкоголем и его суррогатами) всегда выставляется в диагнозе как основное заболевание – самостоятельная нозологическая единица (первоначальная причина смерти) и шифруется кодами класса XIX МКБ-10 (дополнительный код класса XX) и требует проведения судебно-медицинской экспертизы.

Диагноз «хронический алкоголизм» может быть выставлен только в следующих случаях:

1) в медицинской карте больного имеется запись специалиста (врача-психиатра или нарколога) об установлении диагноза «хронический алкоголизм»;

2) в медицинской карте имеется запись об алкогольном делирии или иных формах алкогольного психоза;

3) в медицинской карте имеется запись о том, что больной проходил лечение или состоит на учете по поводу хронического алкоголизма.

Хроническая алкогольная интоксикация – системное (генерализованное) заболевание, при котором в той или иной степени поражаются практически все органы и системы. После указания в диагнозе этого группового понятия и двоячия, далее в порядке убывания тяжести поражения перечисляется алкогольная органная патология – алкогольные энцефалопатия, кардиомиопатия, цирроз печени и т.д.

При хроническом алкоголизме (или хронической алкогольной интоксикации) в случаях, когда доминирует (или при летальном исходе первоначальной причиной смерти явилось) тяжелое поражение одного органа-мишени (а изменения прочих органов не существенны), в качестве основного заболевания следует выставлять

нозологическую единицу, отражающую поражение органа-мишени. В отличие от хронического алкоголизма, диагноз «хроническая алкогольная интоксикация» или алкогольного поражения любого органа может быть впервые выставлен врачом любой специальности, а не только психиатром или наркологом.

Литература

1. Зайратьянц О.В., Л.В.Кактурский. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов. Справочник. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 576 с.
2. Патологическая анатомия. Национальное руководство. / Под ред. М.А.Пальцева, Л.В.Кактурского, О.В.Зайратьянца. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1264 с.
3. Письмо Минздравсоцразвития России от 27.07.2005. № 3540-ВС «О смертности больных алкоголизмом и наркоманией»
4. Система добровольной сертификации процессов выполнения патоморфологических (патологоанатомических) исследований и патологоанатомических услуг в здравоохранении: сборник нормативно-методических документов по вопросам патологоанатомических (патоморфологических) исследований / Под ред. Р.У.Хабриева, М.А.Пальцева. – Вып. 1. – М., 2007. – С. 299–404.

MAIN RULES OF THE FORMULATION OF CLINICAL AND PATHOANATOMICAL DIAGNOSES ACCORDING TO REQUIREMENTS ICD-10

O.V.Zayratyants, L.V. Kakturskiy

Main principles of the formulation of clinical and pathoanatomical diagnoses according to requirements ICD-10 are stated. Definitions for diagnosis components, namely for basic disease, combined basic disease (including competing, concordant, and background diseases), as well as for basic disease complications, and for accompanying diseases are given. The basic attention was drawn to the formulation of diagnoses in most common diseases.

Key words: pathoanatomical service, rules of the formulation of the diagnosis, requirement ICD-10

Авторы:

Зайратьянц Олег Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, тел. 8-903-184-92-17, e-mail: ovzair@mail.ru

Кактурский Лев Владимирович, член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН; morfolhum@mail.ru

Н.И. ПИРОГОВ – ГЕНИЙ ЗЕМЛИ РУССКОЙ

*М.В. Мнихович¹, Л.В. Кактурский¹, Ю.И. Гуминский², Л.В. Фомина²,
С.В. Вернигородский², Н.А. Каминская², В.Г. Мигляс³*

¹ ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г. Москва

² Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Винница, Украина

³ Ужгородский национальный университет, медицинский факультет, Ужгород, Украина

В статье, посвященной 130-летию памяти Н.И. Пирогова, проведен анализ работ Н.И. Пирогова, ставшие фундаментом для развития современных направлений медицины. Работы Н.И. Пирогова охватили широкий круг важнейших вопросов хирургии, клинической, теоретической и экспериментальной медицины, анатомии, общей патологии, патологической анатомии, таких как клиничко-биологический анализ воспаления, нагноения, костной патологии, инфекционных заболеваний и борьбы с ними. Большое внимание Н.И. Пирогов уделял экспериментальным исследованиям, посвященным развитию коллатерального кровообращения, патологии раневого процесса, шока, вопросам пластической хирургии. Н.И. Пирогов – создатель топографической (хирургической) анатомии, патолог, организатор здравоохранения, ученый-мыслитель, педагог.

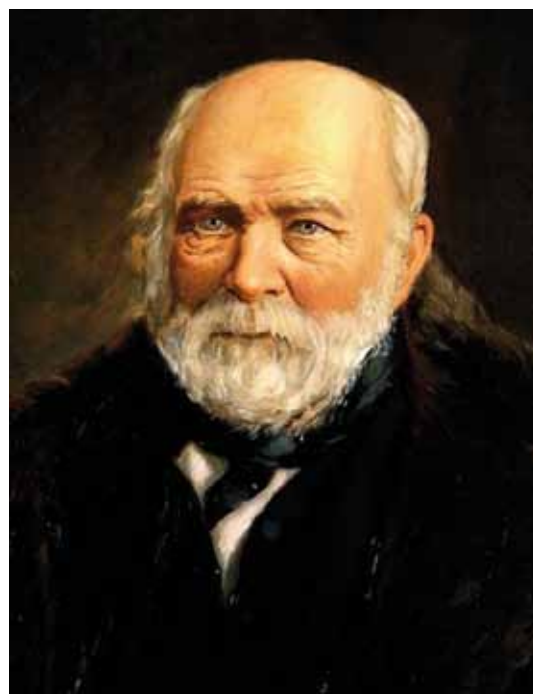
Ключевые слова: Н.И. Пирогов, анатомия, хирургическая анатомия, хирургия, патология, воспаление наркоз.

В 2010 году исполнилось 200 лет со дня рождения, а в 2011 г. – 130 лет со дня смерти одного из крупнейших представителей мировой медицинской науки и практики, великого русского ученого, хирурга, гуманиста и философа Николая Ивановича Пирогова. Эти знаменательные даты стали смотром достижений отечественной медицинской науки и практики, праздником каждого, кто посвятил себя служению истине, больному и Отечеству.

Прошло 130 лет со дня смерти Николая Ивановича Пирогова. За это время множество открытий обогатило медицинскую науку. Однако открытия Н.И. Пирогова в области анатомии, оперативной хирургии, патологии, военно-полевой и экспериментальной хирургии не утратили значения и в настоящее время.

В данной статье мы обратились к памяти замечательного русского ученого Николая Ивановича Пирогова – известного врача-хирурга, создателя оригинального метода «ледяной анатомии», основателя топографической и хирургической анатомии, пионера в области применения наркоза в условиях боевых действий, остроумного экспериментатора, знатока патологической анатомии, педагога, мыслителя и философа. Нет в русской медицине имени более прославленного, чем имя хирурга Николая Ивановича Пирогова [4,8,10]. Из современников не было равных ему по широте и разносторонности таланта ученого, врача, хирурга, педагога, гуманиста, общественного деятеля [1,23,25].

Н.И. Пирогов родился в Москве 13(25) ноября 1810 г. в семье военнослужащего – майора-интенданта. Родители старались дать сыну разностороннее образование. Уже в юные годы Пирогов пристрастился к чтению: сре-



«Быть счастливым счастьем других – вот настоящая счастье, вот жизни земной идеал».

Н.И. Пирогов

ди его книг были издания на латинском, немецком и французском языках, которыми он блестяще владел. В 14-летнем возрасте Пирогов закончил пансион и по совету друга семьи профессора Е. О. Мухина – анатома, физиолога и терапевта поступил в Московский университет на медицинский факультет. Годы учебы совпали с периодом, крайне неблагоприятным для развития хирургии, ибо преподавание в то время велось с чисто теоретических позиций, было оторвано от практических занятий, от клиники. Студенты не участвовали в операциях, присутствовали в операционной очень редко. За годы учебы будущий великий хирург смог увидеть лишь три операции.

Окончив в 1828 году университет, Николай Иванович Пирогов получил диплом на звание лекаря. Он мог занять должность провинциального или полкового лекаря, но 18-летний Н.И. Пирогов по рекомендации Е. О. Мухина был направлен в числе 20 отлично успевающих студентов в Дерптский университет для усовершенствования в хирургии. Уже здесь начали стремительно раскрываться его выдающиеся способности, дарование ученого и хирурга, которые в сочетании с огромным трудолюбием не замедлили дать плоды [9,10]. В 1828 году правительство решило послать двадцать «молодь природных Россиян» за границу для подготовки к профессуре в отечественных университетах, где кафедры были заняты преимущественно иностранцами. Предварительно этим молодым людям предстояло пробыть два года в профессорском институте при университете в Дерпте (Юрьев, Тарту). «Дерптский университет в это время достиг небывалой еще научной высоты, – писал Пирогов в «Дневнике старого врача», – тогда как другие русские университеты падали со дня на день всё ниже и ниже благодаря обскурантизму и отсталости разных попечителей».

По совету профессора Мухина Пирогов поехал в Дерпт. Но вместо двух он пробыл там пять лет. Пять лет Николай Иванович усердно учился в Дерпте, главным образом под руководством профессора хирургии И.Ф. Мойера. «Уже одна наружность его была выдающаяся, – характеризует своего учителя Пирогов. – Речь его была всегда ясна, отчётлива, выразительна. Лекции отличались простотою, ясностью и пластичною наглядностью изложения. Талант к музыке был у Мойера необыкновенный; его игру на фортепиано и особенно пьес Бетховена – можно было слушать целые часы с наслаждением».

В доме Мойера профессорский кандидат Пирогов прожил почти всё время своего дерптского пребывания. Дом Мойера, родственника знаменитого поэта В.А. Жуковского, был средоточием русской культуры в Прибалтийском крае. «Я живо помню, – пишет Пирогов в «Дневнике старого врача», – как однажды Жуковский привёз манускрипт Пушкина «Борис Годунов» и читал его; помню также хорошо, что у меня пробежала дрожь по спине при словах Годунова: «и мальчики кровавые в глазах».

И.Ф. Мойер хорошо знал свой предмет, был отличным профессором и умелым практическим врачом. Из Москвы Пирогов приехал с намерением изучать специально хирургию, но в Дерпте расширился круг его научных интересов. Он занялся изучением анатомии применительно к хирургии – сочетание для того времени совершенно новое. Профессора Дерптского университета высоко ценили его способности и знания. За это время Пирогов приобрёл те глубокие знания о строении человеческого тела, благодаря которым сумел спустя несколько лет создать свой классический труд по хирургической анатомии. Он изучил некоторые предметы так основательно, что в учении о фасциях, по словам специалистов, никто не был опытнее его. Хирургию Пирогов изучил при помощи хирургической анатомии, как он сообщает в «Дневнике», на трупах.

Личность Николая Ивановича, очень яркая и исключительно своеобразная, она колоритна и неповторима во всех её проявлениях. Он проделал громадную работу по созданию стройной топографо-анатомической системы изучения сосудов, нервов и фасций, опубликовав свою замечательную работу «Хирургическая анатомия артериальных стволов и фасций», а также классические атласы топографической анатомии, которые сыграли выдающуюся роль в деятельности практических хирургов многих поколений.

По той общественной значимости и авторитету, которыми пользовался Н.И. Пирогов при жизни, по той нравственной и гражданской позиции, которую он занимал и отстаивал, Н.И. Пирогов может быть отнесен с полным правом к числу таких знаменитых людей России XIX века, как Л.Н. Толстой, А.И. Герцен, В.Г. Короленко, А.Ф. Кони, которых принято называть совестью нации.

Работы Н.И. Пирогова в области хирургии вошли в историю не только отечественной, но и мировой науки. Великому ученому принадлежат основополагающие труды в областях ангиохирургии, нейрохирургии, травматологии и ортопедии, протезирования, урологии, челюстно-лицевой хирургии, которые до сих пор поражают наших современников. Неоценимый вклад «отца русской хирургии» не утратил своего значения, а отечественная хирургия, выдвинутая им на передний план мировой науки, остается там и в настоящее время. Именно благодаря усилиям Н.И. Пирогова хирургия стала полноценной наукой, а метод оперативного вмешательства приобрел научное обоснование.

В 1832 году Николай Иванович защитил докторскую диссертацию. Для последней он избрал редкую по тогдашнему времени тему – о перевязке брюшной аорты при паховых аневризмах.

Диссертация Пирогова привлекла внимание всех тогдашних Дерптских профессоров-естественников и студентов, серьёзно интересовавшихся наукой. Новизной методов исследования первая научная работа Николая Ивановича привлекла внимание не только Дерптских, но всех русских и западноевропейских

медицинских кругов. Её перевели с латинского языка, на котором она была опубликована в 1832 году, на русский и немецкий и напечатали в русском и самом распространённом западноевропейском медицинском журнале.

Н.И. Пирогов отнюдь не случайно использовал для экспериментов животных, различных видов. Это позволило ему первым убедительно доказать, что они неодинаково реагируют на перевязку крупного артериального ствола. Как установил Н.И. Пирогов, у кошек и собак (некрупные плотоядные животные) по сравнению с телятами и овцами (крупные травоядные) соотношение аорты и суммарного калибра коллатералей, компенсирующих кровообращение после перевязки аорты, различно, что и сказывается на исходах операции, ее ближайших и отдаленных результатах. Сравнительно-анатомический метод исследования (в патологии Н.И. Пирогов применил его первым) позволил установить ряд важных научных фактов, которые учитывались отечественными и зарубежными исследователями в последующих экспериментах по перевязке аорты. Обобщив первые результаты своих экспериментов, Н.И. Пирогов установил необходимость получить, как писал он, «надлежащие сведения о тех болезненных изменениях, которые вызывают потребность в перевязке брюшной аорты» [17], т. е. установить показания и противопоказания к операции перевязки брюшной аорты. Специальный анализ показал, что они оказались такими же, как и других аневризм. Следовало внести полную ясность еще по одному вопросу. Важно было, по словам Н.И. Пирогова, «выяснение того действия, которое оказывает наложенная на эту артерию лигатура». Собственно говоря, это был один из наиболее важных вопросов диссертации: от его решения зависела возможность и целесообразность применения операции в клинике у больных людей. Важно подчеркнуть, что молодого ученого интересовала не локальная реакция на перевязку брюшной аорты, связанная с перестройкой кровотока, а общая реакция всего организма, расстройства гемодинамики, влияющие на жизненно важные функции. В результате серии экспериментов Н.И. Пирогов установил, что «именно после перевязки брюшной аорты мы наблюдаем... переполнение сердца кровью, ... нарушение функций пищеварительных и мочевых органов, а также спинного мозга и задних (т. е. нижних) конечностей» [18]. Чрезвычайно существенным был еще один вывод, который сделал Н.И. Пирогов в результате своих экспериментов: «Этими опытами мы доказываем, что коллатеральные сосуды приносят достаточное для восстановления всех функций этих органов количество крови» [19]. Значит, перевязку брюшной аорты можно широко практиковать в клинике? Нет, такой вывод вовсе не вытекал из экспериментов Н.И. Пирогова. «Мы...убедились в том, – писал он, – что перевязка брюшной аорты не является вполне обоснованным и надежным вмешательством» [20]. Выяснилось, что ближайшей причиной смерти,

наступавшей из-за такой перевязки, было расстройство циркуляции крови, вред, причиняемый организму «приливами и значительными скоплениями крови». Все эксперименты Н.И. Пирогова сопровождались тщательнейшими патологоанатомическими исследованиями. Вскрытие трупов подопытных животных – а они производились и тотчас после гибели животного, и спустя разное время после его смерти – позволило прийти к важным научным выводам. «Судя по собственным моим опытам, сделанным над живыми животными... – писал Н.И. Пирогов, – мне кажется, я вправе заключить, что смерть, следующая часто после перевязки брюшной аорты, зависит от сильного прилития крови к сердцу и, следовательно, и от затрудненного дыхания, которое само обратно возмущает кровообращение во всем теле и особенно в системе венозной. От сего-то большие черные сгустки (иногда плотные, как печеночная ткань) находили в правом предсердии и желудочке, в верхней и нижней полых венах; от сего-то сжатие легких и вогнутая в полость груди диафрагма» [21]. Н.И. Пирогов был первым, кто детально исследовал и описал те тяжелые расстройства кровообращения, которые происходят в результате перевязки брюшной аорты и приводят к гибели организма. Это были огромные приливы крови к легким и сердцу, вызывавшие нарушения дыхания и сердечной деятельности. Другими словами, после операции перевязки брюшной аорты в сосудах брюшной и грудной полостей возникала обширная коллатеральная гиперемия, на почве которой развивалось резкое затруднение дыхания и сердечной деятельности. Следовательно, операцию «перекрытия» брюшной аорты нельзя было рекомендовать хирургам? И этот вывод не вытекал из исследований Н.И. Пирогова. Исходя из принципа всемерного расширения оперативных возможностей хирургов, он выступал за применение этой операции в клинике, считая, однако, что «в лечении аневризм только тот способ перевязки вполне достигает цели, при котором лигатура, постепенно сдавливающая стенки артерии без помощи различных аппаратов, мало-помалу суживала бы просвет ее». Впервые обосновав в эксперименте метод постепенного стенозирования брюшной аорты, Н.И. Пирогов установил важный научный факт. Серия опытов убедительно подтвердила, что этот метод в отличие от одномоментной перевязки позволяет сохранить жизнь животного. Следовательно, делал он вывод, метод постепенного стенозирования брюшной аорты можно применять в клинике. Представлял интерес еще один вывод Н.И. Пирогова: «Чем крупнее артериальный ствол и чем ближе к сердцу он расположен, тем опаснее внезапное сдавление его». Таким образом, убедительно доказал Н.И. Пирогов, перевязывать брюшную аорту (да и другие крупные артерии) одновременно не следует: это можно делать лишь путем постепенного стягивания сосуда. Только «постепенным сжатием артериальных стволов, – писал Н.И. Пирогов, – мы достигаем дво-

якой цели, а именно: избегаем расстройств в кровеносной системе и выигрываем время, необходимое для расширения коллатеральных сосудов» [22]. В своей диссертации Н.И. Пирогов разработал технику этой сложной по тем временам операции. Он считал возможным использовать два доступа к аорте – чрезбрюшинный, который однажды использовал английский хирург Купер, и разработанный им в диссертации внебрюшинный, гораздо более рациональный и безопасный. Интересно, что, ознакомившись с диссертацией Н.И. Пирогова, Купер заявил, что если бы ему снова пришлось делать перевязку брюшной аорты, то он использовал бы разработанный русским хирургом внебрюшинный доступ. Перевязывать брюшную аорту следовало между обеими брыжеечными артериями. А чтобы добиться рекомендуемого им «постепенно сжатия артериальных стволов», Н.И. Пирогов предложил использовать разработанный им метод закручивания (торсии) лигатуры с помощью турникета Буяльского: такое закручивание должно было продолжаться «по крайней мере в течение одной недели» [8,11,22].

Вторая научная работа Пирогова содержит «Анатомо-патологическое описание бедренно-паховой части относительно грыж, появляющихся в сем месте». В ней изложены взгляды Николая Ивановича на значение анатомии для хирургии, проявлена широта его научного кругозора, видна основательность его собственных научных знаний и его строгая требовательность к практическому хирургу.

Широкое поле деятельности для научной и практической работы представилось Пирогову осенью 1830 года. В Дерпте в это время около шести недель свирепствовала холера, и Николай Иванович почти ежедневно проводил патологоанатомическое вскрытие трупов. При этом он, конечно, обращал внимание на патологоанатомические изменения в различных органах, которые обнаруживаются при холере.

В начале 1835 года русские стипендиаты в Берлине получили из Петербурга, от министерства просвещения, запрос о том, в каком университете каждый из них хотел бы занять профессорскую кафедру. Запрос, собственно, был лишний, так как при отправлении кандидатов в Дерпт каждый из них предназначался в профессора того университета, воспитанником и избранником которого он был.

Пирогов заявил о желании занять свободную тогда кафедру хирургии в Москве. Уверенный в успехе своего дела, Николай Иванович сообщил матери, что, наконец-то, он сумеет отплатить ей и сестрам за их заботы о нём; Но Пирогова ждало на родине жестокое разочарование. Министр Уваров просил царя дать ему право назначить молодых профессоров на свободные кафедры по своему усмотрению. Хотя министр признавал, что «университеты имеют право сами избирать на вакантные кафедры учёных», но он считал, что «в настоящем случае допустить их воспользоваться сим правом было бы чрезвычайно неудобно». Николай I одобрил проект Уварова, и

министр назначил на московскую кафедру харьковского кандидата Ф.И. Иноземцева, который одновременно с Пироговым готовился к профессуре. Николай Иванович, не зная об этом, в мае 1835 года поехал в Москву. В дороге Пирогов почувствовал себя плохо. По выходе из госпиталя Николай Иванович был еще, однако, так слаб, что не мог поехать дальше. Он остался в Риге до полного выздоровления и развил обширную практическую и научную деятельность. Первой операцией, сделанной им в этом городе, было восстановление носа. У пациента был гладкий лоб, из которого Пирогов выкроил прекрасный нос по своей системе ринопластики. Случай этот сделался известным в городе, и вскоре к Николаю Ивановичу стали приходить больные десятками. За операцией носа последовала литотомия, затем «вырезывание опухолей» и т. п.

По просьбе ординаторов госпиталя Николай Иванович показал им некоторые операции на трупах, прочитал несколько лекций из хирургической анатомии и оперативной хирургии. Всё это имело большой успех и явилось началом славы Пирогова как ученого и практического врача.

Наконец, в сентябре Пирогов мог выехать в Петербург, чтобы представиться министру и получить ожидаемое назначение в Москву. Заехав в Дерпт повидаться со своим бывшим учителем, Николай Иванович узнал, что московская кафедра уже занята. Николай Иванович остался в Дерпте. Бывший учитель Пирогова, профессор И.Ф. Мойер предоставил ему возможность свободно распоряжаться в университетской хирургической клинике, так как сам был чрезвычайно занят хлопотливыми обязанностями ректора.

К этому времени в клинике И.Ф. Мойера оказалось четыре интересных хирургических случая. Профессор поручил этих больных Пирогову. Первой операцией Николая Ивановича в Дерпте была литотомия. Эта операция проходила с осложнениями даже у старых, опытных хирургов. Один из Берлинских товарищей Пирогова, приехавший в Дерпт, рассказал о необыкновенной скорости, с которой Николай Иванович делал литотомию на трупах. В операционную собралось много зрителей. Некоторые вынули часы. Не прошло двух минут – камень был извлечён. Все, не исключая Мойера, были изумлены. Так же блестяще прошли другие операции, порученные Пирогову.

И.Ф. Мойер был человек умный и порядочный. Он не только не досадовал на успехи своего ученика, но признал превосходство Пирогова и решил передать ему свою кафедру. Факультет одобрил решение И.Ф. Мойера. В первых числах апреля 1836 года начались лекции Николая Ивановича в Дерпте. Эти лекции завоевали молодому профессору любовь и уважение слушателей.

Через год о Пирогове заговорили не только дерптские студенты, но весь тогдашний западноевропейский медицинский мир.

Русский учёный пришёл на кафедру не как чиновник научного ведомства, а как серьёзный искатель

истины, как преобразователь науки. Вот как Пирогов излагает свой тогдашний взгляд на задачи профессора и его отношения к слушателям: «Для учителя такой прикладной науки, как медицина, имеющей дело прямо со всеми атрибутами человеческой природы (как своего собственного, так и другого, чужого, я), для учителя – говорю – такой науки необходима, кроме научных сведений и опытности, ещё добросовестность, приобретаемая только трудным искусством самосознания, самообладания и знания человеческой природы».

Вступив на кафедру, Пирогов «положил за правило ничего, не скрывать от учеников и, если не сейчас же, то потом и немедленно открывать перед ними сделанную ошибку, будет ли она в диагнозе или в лечении болезни».

Закончив первый профессорский курс, молодой учёный решил ознакомить других научных деятелей со своими исследованиями и системой преподавания и выпустил в свет «Анналы» («Летопись») своей клиники за 1837 год. В интересном предисловии к этой книге много поучительного не только для начинающих врачей. С невероятной для того времени смелостью Николай Иванович заявил, что каждый практический врач должен откровенно говорить о своих ошибках. «Откровенное и добросовестное описание деятельности даже малоопытного практика для начинающих врачей имеет – важное значение, – писал, между прочим, Пирогов. – Правдивое изложение его действий, хотя бы и ошибочных, укажет механизм самых ошибок и на возможность избегнуть повторения, по крайней мере, там, где это достижимо».

Через год Пирогов выпустил второй том «Летописей», который также снабдил предисловием. В нём Николай Иванович говорит о господствующих в науке эгоизме и тщеславии, об отсутствии взаимного доверия у врачей разных стран. В последней фразе Пирогов имеет в виду «стремление старых врачей – из соображений материальных – скрыть свои достижения от молодых собратьев. А это приносит вред и молодым медикам, и населению». «Наш святой долг, – пишет Николай Иванович, – только путём открытого способа действия, непринуждённого и свободного признания своих ошибок уберечь медицинскую науку, находящуюся ещё в детстве, от опасного господства мелочных страстей». Кроме того, в свободное от университетских занятий время Пирогов с ассистентами и учениками разъезжал по всем этим городам и сёлам. Он производил операции, делал вскрытия трупов в госпиталях и читал для врачей частные курсы по отдельным вопросам хирургии и анатомии.

В Дерптский период своей профессуры Пирогов выпустил несколько крупных научных трудов:

- 1) «Хирургическую анатомию артериальных стволов и фасций» (было несколько изданий – с 1837 по 1881 год – на русском и других европейских языках);
- 2) два тома «Клинических анналов» (1836–1839 гг.);
- 3) монографию о перерезке Ахиллесова сухожилия.

Эти капитальные работы знаменовали собой начало новой эры в хирургии, стали подлинным украшением русской медицины [7,10,23,25].

Первая из названных работ – самый крупный учёный труд Пирогова, доставивший ему мировую известность, имеющий жизненное значение и для нашего времени. В предисловии к этому труду Николай Иванович говорит о научной отсталости знаменитых немецких профессоров хирургии. «Предмет и цель его так ясны, что я мог бы не терять времени на предисловие и приступить к делу, если бы не знал, что и в настоящее время встречаются ещё учёные, которые не хотят убедиться в пользе хирургической анатомии. Кто, например, из моих соотечественников поверит мне, если я расскажу, что в Германии можно встретить знаменитых профессоров, которые с кафедры говорят о бесполезности анатомических знаний для хирурга... Не личная неприязнь, не зависть, к заслугам этих врачей... заставляют меня приводить в пример их заблуждения. Впечатление, которое произвели на меня их слова, до сих пор ещё так живо, так противоположно моим взглядам на науку и направлению моих занятий, авторитет этих учёных, их влияние на молодых медиков так велики, что я не могу не высказать моего негодования по этому поводу. До поездки моей в Германию мне ни разу не приходила мысль о том, что образованный врач, основательно занимающийся своей наукой, может сомневаться в пользе анатомии для хирурга».

Академия наук присудила тогда Пирогову за этот труд Демидовскую премию. Спустя больше полувека после выхода в свет «Хирургической анатомии» специалисты писали, что это классическое сочинение Николая Ивановича произвело огромное впечатление за границей и сохранило своё значение навсегда, так как в нём «выработаны поверхности тела в глубину».

Профессор В.Н.Шевкуненко писал в столетнюю годовщину выхода в свет «Хирургической анатомии», что в этом труде Пирогова дано классическое воспроизведение всего того, что имеет существенное значение для отыскания и перевязки любого артериального ствола.

Велико также значение третьего тогдашнего труда Пирогова – монографии об Ахиллесовом сухожилии (1840–1841 гг.). Во всех новейших сочинениях по этому вопросу работа Пирогова цитируется как классическая.

Имя Пирогова стало широко известно в научных кругах на родине и за рубежом. Но его гению было тесно в маленьком провинциальном университете. Николаю Ивановичу хотелось работать в столице, где могли быть полностью удовлетворены его научно-исследовательские и преподавательские интересы. Пирогова увлекала борьба за «оригинальность и самобытность» отечественной науки. Он хотел, чтобы русский народ не только не отставал от Запада, но опередил его.

Прогрессивная петербургская профессура пошла навстречу стремлению Николая Ивановича и подняла в 1839 году вопрос о приглашении его на кафедру хирургии в Медико-хирургическую (Военно-медицинскую)

академию. Много старался об этом дерптский приятель Пирогова профессор К.К. Зейдлиц. Но переходу Пирогова в Петербург долго противился министр просвещения Уваров. Настойчивость Пирогова, вмешательство влиятельных петербургских профессоров, понимавших значение для науки перехода Николая Ивановича в Петербург, одолели упрямство Уварова. В январе 1841 года Н.И. Пирогов был утвержден профессором Медико-хирургической академии. Весной этого года он переехал в столицу. В 1840 г. Н.И. Пирогова приглашают в Медико-хирургическую академию. Он становится руководителем первой в России «Госпитальной хирургической клиники» и госпиталя на 1000 коек. Однако работа в Академии осложнялась многими обстоятельствами. В медицинских учреждениях царили воровство, интриганство, клевета, казнокрадство, с которыми Н.И. Пирогов не мог смириться. Условия научной деятельности были крайне неблагоприятными: в распоряжении ученого был лишь темный, сырой, полупроветриваемый подвал, отсутствовало необходимое оборудование.

В Академии Н.И. Пирогов работал вплоть до начала Крымской войны (1854–1855). Эти годы были периодом дальнейшего цвета его научного творчества и практической деятельности. Один за другим выходят его замечательные труды: «Полный курс прикладной анатомии человеческого тела» (1843–1848), «Анатомические изображения наружного вида и положения органов, заключающихся в трех главных полостях человеческого тела» (1843–1850) и, наконец, выдающаяся работа – 4-томная «Топографическая анатомия по распилам через замороженные трупы» (1852–1859).

Такие известные хирурги, как Буяльский, Мойер (Россия), Вельпо, Дезо, Беклар (Франция), Морганьи (Италия), Купер (Англия) – ставили своей целью соединить анатомию с хирургией, но в полной мере удалось это Н.И. Пирогову, который впервые связал воедино преподавание хирургии и анатомии [1, 7, 23, 26]. Необходимость такой связи Николай Иванович остро почувствовал во время преподавания в Медико-хирургической академии. Уже с первых дней он понимает, что преподавание анатомии без вскрытия и препарирования трупов в корне неверно и меняет закостенелые порядки. Время, когда связь хирургии и анатомии была ничтожной, а многие хирурги фактически не знали анатомии и приглашали на свои операции анатомов в качестве консультантов, заканчивается.

Вся жизнь Н.И. Пирогова была органически связана с огромным титаническим трудом. Он внес в сокровищницу отечественной мировой науки вклад поистине неоценимый. Во всех крупных работах Н.И. Пирогова ярко прослеживается их наиболее характерная черта: широкое обобщение фактического материала, глубокий анализ механизмов исследуемых процессов с позиций представления об организме человека как о едином целом.

Прекрасный анатом, виртуозный хирург, знаток патологической анатомии и общей патологии, вдумчивый блестящий клиницист Н.И. Пирогов представляет собой редкое олицетворение идеального образа врача – мыслителя, ученого, практика, гуманиста и патриота.

Труды Н.И. Пирогова охватывали широкий круг важнейших вопросов, таких как клиничко-биологический анализ воспаления, нагноения, костной патологии, инфекционных заболеваний и борьбы с ними. Много внимания он уделял экспериментальным исследованиям, посвященным развитию коллатерального кровообращения, патологии раневого процесса, шока и т.д.

Научное наследие Н.И. Пирогова охватывает более 100 названий тем: по анатомии, хирургии, патологии, организации медицинского обеспечения войск и др.

Н.И. Пирогов впервые предпринял изучение фундаментальных аспектов анатомии, создал новые оригинальные методы операций обосновал и ввел в практику методы общего обезболивания. Н.И. Пирогову принадлежат раскрытие и классические описания сущности ряда форм патологических процессов и состояний, а также принципов их лечения и профилактики (например, сепсиса, холеры травматического шока). Своими работами в области топографической анатомии и оперативной хирургии он показал их неразрывную связь, иначе говоря, заложил на материалистических позициях научный фундамент хирургии. Крупнейшей заслугой Пирогова является создание учения военно-полевой хирургии. Ввиду особенностей огнестрельного оружия и боеприпасов того времени, большая часть раненых погибала от кровопотери прямо на арене боевых действий. Уцелевших ранения практически не сопровождалось повреждением сосудов. Во время военных действий в Севастополе Николай Иванович неоднократно производил «первичную перевязку большого артериального ствола» либо «первично только ветвей в самой ране». Хотя, как отмечал сам Н.И. Пирогов, при сильных кровотечениях все же приходилось производить ампутации. Гораздо чаще встречались повторные кровотечения. Так, только на перевязочном пункте, Н.И. Пирогов произвел наложение лигатур 68 раненым именно по поводу «последовательных кровотечений». Данные случаи были отмечены Н.И. Пироговым в его работах. Несмотря на то, что в то время наложение лигатур на сосуды при их повреждениях, сопровождающихся массивными кровотечениями, было чуть ли не единственным способом спасти раненого, что уже говорило о его достоинстве, Н.И. Пирогов обращает внимание на его бесспорные недостатки, вследствие которых этот метод не может долго оставаться основным: «Раненые после перевязки больших сосудов большей частью умирают... Замена лигатуры другим способом был бы действительный прогресс». Н.И. Пирогов стал основоположником костно-пластического метода ампутаций. Он предложил метод костнопластической ампутации стопы («Костно-пластическое удлинение костей голени при вылущении стопы», 1854 г.), став-

ший фундаментом в развитии учения об ампутациях. Выдающимся достоинством этого вида ампутации явилось создание максимально функциональной культы. Сам Николай Иванович писал: «Кусок одной кости, находясь в соединении с мягкими тканями, прирастает к другой и служит и к удлинению, и к отправлению члена».

Именно на основе этого метода, названного именем Н.И. Пирогова, в нашей стране и за границей были разработаны многочисленные виды костнопластических ампутаций, а в хирургии был выделен новый раздел – костная пластика. Н.И. Пирогов понимал, что «Ампутации бедра не дают наилучшие надежды на успех» и много внимания уделял созданию оперативных приемов, позволивших значительно уменьшить процент ампутаций. Производились им и операции по поводу «белых опухолей» (туберкулез) суставов, «костоеды».

Благодаря работе Николая Ивановича «О перевязке ахиллова сухожилия как оперативно-ортопедическом средстве лечения» (1840 г.) в обиход хирургов того времени вошло понятие «оперативной ортопедии». Ученый писал: «В бытность мою в Берлине я еще не слышал ни слова об оперативной ортопедии... Осуществил до некоторой степени рискованное предприятие, когда в 1836 г. впервые решился произвести перерезку ахиллова сухожилия в моей частной практике». С помощью этого метода множество детей были излечены от косолапости. Абсолютно заслуженно Н.И. Пирогова считают основоположником отечественной детской хирургии и ортопедии.

Интересно, что уже в то время Н.И. Пирогов производил пластические операции по поводу «заячьей губы», «волчьей пасти», восстановлению носа.

Необходимо отметить, что фундаментальные анатомические исследования Н.И. Пирогова, наряду с рядом его выводов касательно патологии центральной нервной системы (в основном при ранениях) во многом способствовали развитию нейрохирургии. Им впервые было сделано заключение: «... ни в какой части тела в нормальном состоянии никогда не встречается пустого пространства... Мозг, так же как и другие органы, плотно прилегает к твердой оболочке, выстилающей внутреннюю поверхность черепа...». Немало трепанаций было проведено Н.И. Пироговым самостоятельно.

Велик вклад ученого в урологию. Н.И. Пирогов скрупулезно изучил хирургическую анатомию предстательной железы, на основе чего предложил оригинальный способ камнесечения и инструмент для этой операции – литотом. В отличие от многочисленных операций того времени, выполнявшихся «промежностным способом», «метод Пирогова» не сопровождался осложнениями в виде мочевых затеков в клетчатку вокруг предстательной железы и развитием воспаления, так как в процессе его выполнения не происходило сколько-нибудь крупного повреждения железы. Широкое применение в хирургической практике получил

разработанный Н.И. Пироговым внебрюшинный доступ к нижней трети мочеочочника.

Н.И. Пирогов делал операции по устранению сходящего косоглазия, удалению щитовидной железы, совместно с учениками одним из первых произвел пересадку кожи и рогаговы.

Во главу угла научных изысканий и практической деятельности Н.И. Пирогов положил установление тесной связи медицины с анатомией и физиологией. «...Анатомия не составляет, как многие думают, одну лишь азбуку медицины, которую можно без вреда и забыть, когда мы научимся кое-как читать по складам», – писал он. И заканчивает так: «...изучение ее также необходимо для начинающего учиться, как и для тех, которым доверяется жизнь и здоровье других» [15].

Клиническая медицина обязана Н.И. Пирогову тем, что она встала на прочные рельсы «фундаментальных наук – анатомии и физиологии». Н.И. Пирогов считал, что прогресс медицинской науки и практики не только теснейшим образом связан с разработкой и внедрением новых методов и средств диагностики и лечения, но будет обеспечен лишь в том случае, когда эти новшества станут применяться «...на основании данных физиологии и здравого смысла, достаточно научно обоснованы». Это высказывание можно рассматривать как его кредо в понимании задач клинициста, которое перекликается с требованием И.П. Павлова применять на человеке только то, что не раз проверено «в огне эксперимента». Н.И. Пирогов первым, по существу, установил понятие о межорганных пространствах, так демонстративно представленных на прекрасных иллюстрациях его анатомического атласа. Он доказал, какое существенное значение в патологии принадлежит межфасциальным, межорганным сообщениям. Топографоанатомические особенности фасций, апоневрозов, серозных оболочек, по Пирогову, в состоянии повлиять на направления проникающих в организм пуль. Наиболее яркое выражение значения соединительнотканых межорганных прослоек и в «Началах» получило в описании доступов к сосудам и нервам [6,7,23]. Н.И. Пирогов видел особенности течения патологического процесса в трубчатых и губчатых костях.

Взгляд Н.И. Пирогова на войну как на «травматическую эпидемию» имеет актуальное значение и в наше время.

Многие актуальные проблемы медицины привлекали внимание Н.И. Пирогова – анестезиология, урология, фтизиатрия, патологическая анатомия, судебная медицина, травматология и ортопедия. Он первый описал клиническую картину и патоморфологию гнойного остеомиелита, выделил тифоподобную форму милиарного туберкулеза.

Наиболее выдающимся трудом Н.И. Пирогова в области патологической анатомии является его знаменитая, всемирно признанная классическая работа «Патологическая анатомия азиатской холеры, с атласом» (С.-Петербург, 1849), основанное на 500 (с лишним)

вскрытиях, за которую Пирогов получил полную демидовскую премию. В ней он впервые дал всесторонний клинико-анатомический и патогенетический анализ этой инфекционной болезни. Этот труд Н.И. Пирогова, до сих пор сохраняющий свое значение, был высоко оценен современниками. Насколько сильное впечатление оставляли у присутствовавших вскрытия, производившиеся Пироговым, видно из воспоминаний известного казанского фармаколога И.М. Догеля, решившего стать медиком после посещения такого вскрытия. Догель пишет: «Вся эта обстановка и в особенности строго серьезное отношение к делу или, лучше сказать, сильное увлечение самого профессора своим предметом так подействовало на меня, что я окончательно решил посвятить себя изучению медицинских наук». Именно Н.И. Пирогов впервые во всей широте и глубине поставил один из центральных теоретических и принципиально важных практических вопросов патогенеза болезней человека – вопрос о первичности или вторичности изменений, наблюдаемых клиницистом и прозектором: «... и опыт, и наблюдение, и здравый смысл заставляют нас искать первоначальную причину патологических изменений не в самих пораженных тканях, но в сферах, более отдаленных, обуславливающих питание и жизненность этих тканей, в крови и нервах». Так, ставя вопрос не только перед современниками, но в равной мере и перед нами, Н.И. Пирогов поднимался выше господствовавшей в то время гуморальной патологии К. Рокитанского и еще только нарождавшейся целлюлярной патологии Р. Вирхова.

Нельзя не вспомнить и об огромном значении, которое придавал Н.И. Пирогов исследованию биопсий. Он писал: «Кто желает заслужить титул счастливого оператора на пути истинно ученом, тот не должен пренебрегать тщательным гистологико-анатомическим исследованием, как перед операцией, так и после нее. Несколькими частичек, отрезанных от поверхности опухоли, лимфу, собранную с поверхности свежего разреза опухоли, – все это должно тщательно исследовать: не находятся ли в них раковые клетки или волокнистая бластема, или эпителиальные клеточки. Для этой цели я могу рекомендовать как самое лучшее в этом роде бруннеровский карманный микроскоп, который увеличивает в 400 раз и имеет такое же большое зрительное поле, как обыкновенный микроскоп. Исследование довольно удобно может быть предпринято тут же у кровати больного на свежих частях; имея всегда при себе инструмент, мы не теряем случая для таких исследований. Дух времени очень скоро должен настоятельно требовать от каждого практического врача, чтобы он снабжал себя подобными физическими вспомогательными средствами, которые весьма важны и даже необходимы для верности распознавания. Этот инструмент во всяком случае гораздо нужнее, чем стетоскоп, который все-таки в большей части случаев может быть заменен опытным ухом».

Знакомство с клиническими работами Н.И. Пирогова показывает, что приведенная цитата – не просто призыв к тому, как надо было бы действовать: исследование биопсийного материала до, а часто и после операции, несомненно, широко применялось в клинике Н.И. Пирогова, так как о таком исследовании он упоминает при описании многих своих казуистических наблюдений, неоднократно ставит вопрос о трудностях даже микроскопической дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей.

Самым поразительным, конечно, является исторический аспект этих высказываний Н.И. Пирогова: они относятся к его работам периода 1849–1855 гг., времени, когда только начала сходить со сцены гуморальная патология К. Рокитанского и еще не появилась целлюлярная патология Р. Вирхова, т. е. когда вопрос о диагностическом значении биопсии вообще не обсуждался ни у нас, ни за рубежом. После Н.И. Пирогова вопрос о биопсиях так широко и принципиально, как это делал он, не ставили еще много десятилетий, и по существу только в наше время пироговская идея начала воплощаться в жизнь.

Н.И. Пирогов пристально изучал вопросы раневого воспаления, рассматривая его прежде всего с общебиологических и физиологических позиций. Нагноение раны, столь обычное в доантисептическую эпоху, он считал определенным этапом в процессе заживления. Н.И. Пирогов, в рекомендациях, касающихся лечения ран, прямо ставит вопрос о необходимости хирургической обработки раны, указывая, что «заживление нельзя полностью предоставлять силам природы». Обозначая неизвестное в то время патогенное действие микробов терминами «миазмы», «заразное начало», он полагал, что гнойное отделяемое раны – источник внутригоспитального заражения. Еще в период Севастопольской кампании (1855) Н.И. Пирогов организовал особые подразделения – гнойные отделения для изоляции больных с инфицированными ранами.

Закономерен вопрос академика И.В. Давыдовского: «Кто был Пирогов по специальности? На это ответить не просто. Прежде всего, Пирогов был широко образованный врач. И в то же время он был анатомом, хирургом, патологом, организатором. С трудом можно провести между этими частными специальностями какие-то четкие грани». Отсюда и столь характерный для Н.И. Пирогова широкий общебиологический охват любого явления, поражающая нас сила его синтетического мышления, плодотворные и подчас гениальные его соображения и догадки в отношении этиологии и патогенеза того или иного страдания и всегда тут же рядом с этими «чисто» теоретическими размышлениями четкие, ясные и лаконичные выводы и рекомендации для практической – лечебной и организационной – медицины. Как ученый, стоявший в равной мере на клинической и экспериментальной основе и давший вследствие этого классические образцы синтетического осмысливания процессов, происходящих

в больном организме, Н.И. Пирогов представляет собой уникальное явление и должен рассматриваться еще и как один из крупнейших мировых общих патологов и основоположник и родоначальник отечественной общей патологии.

Созданные им научные направления продолжают жить в исследованиях и практической деятельности многих поколений врачей и ученых, способствуют развитию знаний в медицине. В этом бессмертие Великого сына земли русской – Н.И. Пирогова [10]. Как маяк исключительной силы и верного ориентира, светят на путях развития отечественной и мировой науки имена многих замечательных ученых, золотыми буквами вписанные в историю человечества, и, несомненно, одно из самых достойных мест среди них принадлежит Николаю Ивановичу Пирогову [10].

Если бы в XIX веке была Нобелевская премия, он наверняка стал бы ее неоднократно лауреатом.

Н.И. Пирогов не только бесценное прошлое нашей медицины, но такое же ее настоящее и будущее.

Сейчас для всех очевидно, что этот человек, опередив время, дал мощный импульс развитию научной медицинской мысли. «Ясными глазами гениального человека на самых первых порах, при первом прикосновении к своей специальности – хирургии, он открыл естественнонаучные основы этой науки – нормальную и патологическую анатомию и физиологический опыт – и в короткое время настолько на этой почве установился, что сделался творцом в своей области», – писал великий русский физиолог, нобелевский лауреат, академик И.П. Павлов.

Да, Пирогов много сделал в медицине. Но главное все-таки было, наверно, в том, что он принес в медицину честность. Служа науке, он служил истине. Это был подвиг – сделаться Пироговым. Мальчиком начать служение науке, юношей украсить науку своим служением, а, достигнув зрелости, каждый год, каждый месяц и день дарить людям новые и новые открытия; любого из них другому, хватало бы и на прижизненную славу и на бессмертие в будущем.

Непреходящей будет благодарность потомков великому врачу и гражданину Николаю Ивановичу Пирогову, написавшему эти слова: «Быть счастливым счастьем других – вот настоящее счастье, вот жизни земной идеал».

Литература

1. Бакулев А.Н. Значение Н.И. Пирогова, его учеников и последователей в истории отечественной и мировой хирургии / А.Н. Бакулев // Пироговские чтения – 1956. – М.: Медгиз, 1957. – С. 9-25.
2. Вишневецкий А.А. Термические ожоги – важнейшая проблема военно-полевой хирургии / А.А. Вишневецкий // Пироговские чтения – 1965. – М.: Медицина, 1966. – С.10-30.
3. Завалишин Н.И. Н.И. Пирогов и его принципы организации медицинской помощи на войне / Н.И. Завалишин // Пироговские чтения – 1958. – М.: Медгиз, 1959. – С.7-25.
4. Каиров И.А. Педагогическая деятельность Н.И. Пирогова / И.А. Каиров // Пироговские чтения – 1960. – М.: Медгиз, 1961. – С.36-47.
5. Кульчицкий К.И. Н.И. Пирогов в усадьбе Вишня / К.И. Кульчицкий, П.А. Кланца, Г.С. Собчук. – Киев: Здоровье, 1981.
6. Куприянов В.В. Научное наследие Н.И. Пирогова в анатомии и его значение для медицины / В.В. Куприянов // Арх. АГЭ. – 1960. – № 10. – С.3-13.
7. Куприянов П.А. Н.И. Пирогов как хирург и анатом / П.А. Куприянов // Пироговские чтения – 1960. – М.: Медгиз, 1961. – С. 8–24.
8. Лопухин Ю.М. Лекции по топографической анатомии и оперативной хирургии / Ю.М. Лопухин. – М., 1994. – С.14.
9. Оппель В.А. История русской хирургии. Критический очерк / В.А. Оппель. – Вологда, 1923. – С. 409.
10. Петровский Б.П. Николай Иванович Пирогов / Б.П. Петровский // Труды Пироговских чтений. – М.: Медицина, 1986. – С.7-16.
11. Пирогов Н.И. Является ли перевязка брюшной аорты при аневризме паховой области легко выполнимым и безопасным вмешательством?: диссертация / Н.И. Пирогов. – М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1951.
12. Пирогов Н.И. Севастопольские письма / Н.И. Пирогов // Собр. соч. – М., 1961. – Т.6, ч.2.
13. Пирогов Н.И. О перевязке Ахиллова сухожилия / Н.И. Пирогов // Собр. соч. – М., 1957. – Т. 1. – С.113–161.
14. Пирогов Н.И. Вопросы жизни. Дневник старого врача, писанный исключительно для самого себя, но не без задней мысли, что, может быть, когда-нибудь прочтет и кто другой (5 ноября 1879 – 22 октября 1881) / Н.И. Пирогов. – СПб.: ВМедА, 2008. – 392 с.
15. Пирогов Н.И. Об анатомическом институте / Н.И. Пирогов // Пирогов Н.И. Севастопольские письма и воспоминания. – М., 1950. – С.476.
16. Пирогов Н.И. Доклады губернской земской управы полтавскому полтавскому земскому собранию 6-го очередного созыва в октябре 1870 г. / Н.И. Пирогов. – Полтава, 1870. – С. 293.
17. Пирогов Н.И. Является ли перевязка брюшной аорты при аневризме паховой области легко выполнимым и безопасным вмешательством? / Н.И. Пирогов – М., 1951. – С. 52.
18. Пирогов Н.И. Является ли перевязка брюшной аорты при аневризме паховой области легко выполнимым и безопасным вмешательством? / Н.И. Пирогов – М., 1951. – С. 84.
19. Пирогов Н.И. Является ли перевязка брюшной аорты при аневризме паховой области легко выполнимым и безопасным вмешательством? / Н.И. Пирогов – М., 1951. – С. 84.
20. Пирогов Н.И. Является ли перевязка брюшной аорты при аневризме паховой области легко выполнимым и безопасным вмешательством? / Н.И. Пирогов – М., 1951. – С. 89.
21. Вестн. естественных наук и медицины. – 1832. – № 3–4. – С. 145.
22. Пирогов Н.И. Является ли перевязка брюшной аорты при аневризме паховой области легко выполнимым и безопасным вмешательством? / Н.И. Пирогов. – М., 1951. – С. 92.

23. *Радушкевич В.П.* Значение идей и трудов Н.И. Пирогова для развития советской хирургии // Пироговские чтения – 1967. – М.: Медицина, 1969. – С.7-38.
24. *Тарасов Л.А.* Хирург и анатом, педагог и патриот (Н.И. Пирогов) / Л.А.Тарасов. – Барнаул, 1981.
25. *Разумовский В.И.* Николай Иванович Пирогов. Его жизнь, научно-общественная деятельность и мировоззрение: (публичная лекция, читанная в Казани 29 ноября 1906 г.) / В.И. Разумовский. – СПб., 1907. – 29 с.
26. *Шевченко Ю.Л.* От «ледяной анатомии» до компьютерной томографии: Актовая речь 18 декабря 2009 г. к 150-летию со дня издания Н.И. Пироговым «Иллюстрированной топографической анатомии распилов, произведенных в трех измерениях через замороженное человеческое тело» (1851–1859) / Ю.Л.Шевченко. – М.: РАЕН, 2009. – 20 с.

N.I. PIROGOV – RUSSIAN GENIUS OF THE EARTH

M.V. Mnikhovich, L.V. Kaktursky, Y.I. Huminski, L.V. Fomina, S.V. Vernigorodsky, N.A. Kaminska, V.G. Miglyas

In an article on the 130th anniversary of the death of N.I. Pirogov, analysis of works N.I. Pirogov, which formed the foundation for the development of the modern fields of medicine. Works N.I. Pirogov covered a broad range of issues critical surgery, clinical, theoretical and experimental medicine, anatomy, general pathology, pathological anatomy, such as clinical and biological analysis of inflammation, abscesses, bone disease, infectious diseases and their control. Much attention N.I. Pirogov gave experimental studies on the development of collateral circulation, pathology of wound healing, shock, on plastic surgery.

N.I. Pirogov – the creator of topographic (surgical) anatomy, pathology, policy makers, scientist, thinker and teacher.

Key words: N.I. Pirogov, anatomy, surgical anatomy, surgery, pathology, inflammation, anesthesia.

Сведения об авторах:

Мнихович Максим Валерьевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, Российская Федерация, Москва; mnichmaxim@yandex.ru

Кактурский Лев Владимирович, член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН; morfolhum@mail.ru

Гуминский Юрий Иосифович – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой нормальной анатомии Винницкого национального медицинского университета им.Н.И. Пирогова, проректор по учебной работе Винницкого национального медицинского университета им.Н.И. Пирогова, Украина, Винница; guminsky@vsmu.vinnica.ua

Фомина Людмила Васильевна – профессор, д.м.н., профессор кафедры нормальной анатомии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Украина, Винница; admission@vsmu.vinnica.ua

Вернигородский Сергей Викторович – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Украина, Винница; vernsot@ Rambler.ru

Каминская Нила Анатольевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории функциональной морфологии и генетики развития Винницкого национального медицинского университета им.Н.И. Пирогова, Украина, Винница; nila@vsmu.vinnica.ua

Мигляс Владимир Георгиевич – доцент, кандидат медицинских наук, заведующий курсом патологической анатомии при кафедре нормальной физиологии и патофизиологии медицинского факультета Ужгородского национального университета, Украина, Ужгород; MegicVG@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ О ФЕДЕРАЛЬНОМ ЗАКОНЕ РФ ОТ 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «ОБ ОСНОВАХ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Приводим выдержки из Федерального закона РФ от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (принят Государственной Думой 01.11.2011 г., одобрен Советом Федерации 09.11.2011 г., дата первой официальной публикации 23.01.2011 г.), имеющие отношение к патологоанатомической службе.

В частности, в связи со вступлением в силу с 01.01.2012 г. статьи 67 нового закона уточнены правила направления тел умерших на патологоанатомические вскрытия. Этот закон также имеет приоритет над Федеральным законом РФ от 12.01.1996 г. № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле», поэтому статья 5 закона РФ № 8-ФЗ применяется с 01.01.2012 г. с учетом положений статьи 67 нового закона РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Кроме того, важно отметить, что до настоящего времени продолжает действовать приказ Минздравмедпрома РФ № 82 от 29.04.1994 г. «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий», который теперь соответствует Законодательству РФ.

Статья 2. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

...
3) медицинская помощь – комплекс мероприятий, направленных на поддержание и (или) восстановление здоровья и включающих в себя предоставление медицинских услуг;

4) медицинская услуга – медицинское вмешательство или комплекс медицинских вмешательств, направленных на профилактику, диагностику и лечение заболеваний, медицинскую реабилитацию и имеющих самостоятельное законченное значение;

...
7) диагностика – комплекс медицинских вмешательств, направленных на распознавание состояний или установление факта наличия либо отсутствия заболеваний, осуществляемых посредством сбора и анализа жалоб пациента, данных его анамнеза и осмотра, проведения лабораторных, инструментальных, патолого-анатомических и иных исследований в целях определения диагноза, выбора мероприятий по лечению пациента и (или) контроля за осуществлением этих мероприятий;

...
18) основное заболевание – заболевание, которое само по себе или в связи с осложнениями вызывает первоочередную необходимость оказания медицинской помощи в связи с наибольшей угрозой работоспособности, жизни и здоровью, либо приводит к инвалидности, либо становится причиной смерти;

19) сопутствующее заболевание – заболевание, которое не имеет причинно-следственной связи с основным заболеванием, уступает ему в степени необходимости оказания медицинской помощи, влияния на работоспособность, опасности для жизни и здоровья и не является причиной смерти;

20) тяжесть заболевания или состояния – критерий, определяющий степень поражения органов и (или) систем организма человека либо нарушения их функций, обусловленные заболеванием или состоянием либо их осложнением;

21) качество медицинской помощи – совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.

Статья 3. Законодательство в сфере охраны здоровья

...
3. В случае несоответствия норм об охране здоровья, содержащихся в других федеральных законах, иных нормативных правовых актов Российской Федерации, законах и иных нормативных правовых актов субъектов Российской Федерации, нормам настоящего Федерального закона применяются нормы настоящего Федерального закона.

Статья 47. Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка)

1. Трансплантация (пересадка) органов и тканей человека от живого донора или трупа может быть применена только в случае, если другие методы лечения не могут обеспечить сохранение жизни пациента (реципиента) либо восстановление его здоровья.

2. Изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) у живого донора допустимо только в случае, если по заключению врачебной комиссии медицинской организации с привлечением соответствующих врачей-специалистов, оформленному в виде протокола, его здоровью не будет причинен значительный вред.

3. Изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) не допускается у живого лица, не достигшего восемнадцатилетнего возраста (за исключением случаев пересадки костного мозга) или признанного в установленном законом порядке недееспособным.

4. Изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) допускается у живого донора при наличии его информированного добровольного согласия.

5. Трансплантация (пересадка) органов и тканей человека допускается при наличии информированного добровольного согласия совершеннолетнего дееспособного реципиента, а в отношении несовершеннолетнего реципиента, а также в отношении реципиента, признанного в установленном законом порядке недееспособным, если он по своему состоянию не способен дать информированное добровольное согласие, – при наличии информированного добровольного согласия одного из родителей или иного законного представителя, данного в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

6. Совершеннолетний дееспособный гражданин может в устной форме в присутствии свидетелей или в письменной форме, заверенной руководителем медицинской организации либо нотариально, выразить свое волеизъявление о согласии или о несогласии на изъятие органов и тканей из своего тела после смерти для трансплантации (пересадки) в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

7. В случае отсутствия волеизъявления совершеннолетнего дееспособного умершего право заявить о своем несогласии на изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) имеют супруг (супруга), а при его (ее) отсутствии – один из близких родственников (дети, родители, усыновленные, усыновители, родные братья и родные сестры, внуки, дедушка, бабушка).

8. В случае смерти несовершеннолетнего или лица, признанного в установленном порядке недееспособным, изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) допускается на основании испрошенного согласия одного из родителей.

9. Информация о наличии волеизъявления гражданина, указанного в части 6 настоящей статьи, иных лиц в случаях, предусмотренных частями 7 и 8 настоящей статьи, выраженного в устной или письменной форме, заверенной в порядке, предусмотренном частью 6 настоящей статьи, вносится в медицинскую документацию гражданина.

10. Изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) у трупа не допускается, если медицинская организация на момент изъятия в установленном законодательством Российской Федерации порядке поставлена в известность о том, что данное лицо при жизни либо иные лица в случаях, указанных в частях 7 и 8 настоящей статьи, заявили о своем несогласии на изъятие его органов и тканей после смерти для трансплантации (пересадки).

11. Органы и ткани для трансплантации (пересадки) могут быть изъяты у трупа после констатации смерти в соответствии со статьей 66 настоящего Федерального закона.

12. В случае необходимости проведения судебно-медицинской экспертизы разрешение на изъятие органов и тканей у трупа для трансплантации (пересадки) должно быть дано судебно-медицинским экспертом с уведомлением об этом прокурора.

13. Не допускается принуждение к изъятию органов и тканей человека для трансплантации (пересадки).

14. В Российской Федерации осуществляется учет донорских органов и тканей, а также лиц, нуждающихся в лечении методом трансплантации (пересадки) органов и тканей.

15. Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка) осуществляются в соответствии с федеральным законом.

Статья 49. Медицинские отходы

1. Медицинские отходы – все виды отходов, в том числе анатомические, патолого-анатомические, биохимические, микробиологические и физиологические, образующиеся в процессе осуществления медицинской деятельности и фармацевтической деятельности, деятельности по производству лекарственных средств и медицинских изделий.

2. Медицинские отходы разделяются по степени их эпидемиологической, токсикологической, радиационной опасности, а также негативного воздействия на среду обитания в соответствии с критериями, устанавливаемыми Правительством Российской Федерации, на следующие классы:

- 1) класс «А» – эпидемиологически безопасные отходы, приближенные по составу к твердым бытовым отходам;
- 2) класс «Б» – эпидемиологически опасные отходы;
- 3) класс «В» – чрезвычайно эпидемиологически опасные отходы;
- 4) класс «Г» – токсикологические опасные отходы, приближенные по составу к промышленным;
- 5) класс «Д» – радиоактивные отходы.

3. Классификация, правила сбора, использования, обезвреживания, размещения, хранения, транспортировки, учета и утилизации медицинских отходов устанавливаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Статья 58. Медицинская экспертиза

1. Медицинской экспертизой является проводимое в установленном порядке исследование, направленное на установление состояния здоровья гражданина, в целях определения его способности осуществлять трудовую или иную деятельность, а также установления причинно-следственной связи между воздействием каких-либо событий, факторов и состоянием здоровья гражданина.

2. В Российской Федерации проводятся следующие виды медицинских экспертиз:

- 1) экспертиза временной нетрудоспособности;
- 2) медико-социальная экспертиза;
- 3) военно-врачебная экспертиза;
- 4) судебно-медицинская и судебно-психиатрическая экспертизы;
- 5) экспертиза профессиональной пригодности и экспертиза связи заболевания с профессией;
- 6) экспертиза качества медицинской помощи.

3. Граждане имеют право на проведение независимой медицинской экспертизы в порядке и в случаях, которые установлены положением о независимой медицинской экспертизе, утверждаемым Правительством Российской Федерации.

4. В случае, предусмотренном статьей 61 настоящего Федерального закона, может проводиться независимая военно-врачебная экспертиза.

Статья 64. Экспертиза качества медицинской помощи

1. Экспертиза качества медицинской помощи проводится в целях выявления нарушений при оказании медицинской помощи, в том числе оценки своевременности ее оказания, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата.

2. Критерии оценки качества медицинской помощи формируются по группам заболеваний или состояний на основе соответствующих порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи и утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

3. Экспертиза качества медицинской помощи, оказываемой в рамках программ обязательного медицинского страхования, проводится в соответствии с законодательством Российской Федерации об обязательном медицинском страховании.

4. Экспертиза качества медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в соответствии с законодательством Российской Федерации об обязательном медицинском страховании, осуществляется в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Статья 66. Определение момента смерти человека и прекращения реанимационных мероприятий

1. Моментом смерти человека является момент смерти его мозга или его биологической смерти (необратимой гибели человека).

2. Смерть мозга наступает при полном и необратимом прекращении всех его функций, регистрируемом при работающем сердце и искусственной вентиляции легких.

3. Диагноз смерти мозга устанавливается консилиумом врачей в медицинской организации, в которой на-

ходится пациент. В составе консилиума врачей должны присутствовать анестезиолог-реаниматолог и невролог, имеющие опыт работы в отделении интенсивной терапии и реанимации не менее пяти лет. В состав консилиума врачей не могут быть включены специалисты, принимающие участие в изъятии и трансплантации (пересадке) органов и (или) тканей.

4. Биологическая смерть человека устанавливается на основании наличия ранних и (или) поздних трупных изменений.

5. Констатация биологической смерти человека осуществляется медицинским работником (врачом или фельдшером).

6. Реанимационные мероприятия прекращаются в случае признания их абсолютно бесперспективными, а именно:

- 1) при констатации смерти человека на основании смерти головного мозга, в том числе на фоне неэффективного применения полного комплекса реанимационных мероприятий, направленных на поддержание жизни;
- 2) при неэффективности реанимационных мероприятий, направленных на восстановление жизненно важных функций, в течение тридцати минут;
- 3) при отсутствии у новорожденного сердцебиения по истечении десяти минут с начала проведения реанимационных мероприятий (искусственной вентиляции легких, массажа сердца, введения лекарственных препаратов).

7. Реанимационные мероприятия не проводятся:

- 1) при состоянии клинической смерти (остановке жизненно важных функций организма человека (кровообращения и дыхания) потенциально обратимого характера на фоне отсутствия признаков смерти мозга) на фоне прогрессирования достоверно установленных неизлечимых заболеваний или неизлечимых последствий острой травмы, несовместимых с жизнью;
- 2) при наличии признаков биологической смерти человека.

8. Порядок определения момента смерти человека, в том числе критерии и процедура установления смерти человека, порядок прекращения реанимационных мероприятий и форма протокола установления смерти человека определяются Правительством Российской Федерации.

Статья 67. Проведение патолого-анатомических вскрытий

1. Патолого-анатомические вскрытия проводятся врачами соответствующей специальности в целях получения данных о причине смерти человека и диагнозе заболевания.

2. Порядок проведения патолого-анатомических вскрытий определяется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

3. По религиозным мотивам при наличии письменного заявления супруга или близкого родственника (детей, родителей, усыновленных, усыновителей, родных братьев и родных сестер, внуков, дедушки, бабушки), а при их отсутствии иных родственников либо законного представителя умершего или при волеизъявлении самого умершего, сделанном им при жизни, патолого-анатомическое вскрытие не производится, за исключением случаев:

- 1) подозрения на насильственную смерть;
- 2) невозможности установления заключительного клинического диагноза заболевания, приведшего к смерти, и (или) непосредственной причины смерти;
- 3) оказания умершему пациенту медицинской организацией медицинской помощи в стационарных условиях менее одних суток;
- 4) подозрения на передозировку или непереносимость лекарственных препаратов или диагностических препаратов;
- 5) смерти:
 - а) связанной с проведением профилактических, диагностических, инструментальных, анестезиологических, реанимационных, лечебных мероприятий, во время или после операции переливания крови и (или) ее компонентов;
 - б) от инфекционного заболевания или при подозрении на него;
 - в) от онкологического заболевания при отсутствии гистологической верификации опухоли;
 - г) от заболевания, связанного с последствиями экологической катастрофы;
 - д) беременных, рожениц, родильниц (включая последний день послеродового периода) и детей в возрасте до двадцати восьми дней жизни включительно;
- 6) рождения мертвого ребенка;
- 7) необходимости судебно-медицинского исследования.

4. При проведении патолого-анатомического вскрытия гистологический, биохимический, микробиологический и другие необходимые методы исследований отдельных органов, тканей умершего или их частей являются неотъемлемой частью диагностического процесса в целях выявления причин смерти человека, осложнений основного заболевания и сопутствующего заболевания, его состояния. Волеизъявление умершего, высказанное при его жизни, либо письменное заявление супруга, близкого родственника (детей, родителей, усыновленных, усыновителей, родных братьев и родных сестер, внуков, дедушки, бабушки), а при их отсутствии иных родственников либо законного представителя умершего о проведении таких исследований не требуется.

5. Заключение о причине смерти и диагнозе заболевания выдается супругу, близкому родственнику (детям, родителям, усыновленным, усыновителям, род-

ным братьям и родным сестрам, внукам, дедушке, бабушке), а при их отсутствии иным родственникам либо законному представителю умершего, правоохранительным органам, органу, осуществляющему государственный контроль качества и безопасности медицинской деятельности, и органу, осуществляющему контроль качества и условий предоставления медицинской помощи, по их требованию.

6. Супругу, близкому родственнику (детям, родителям, усыновленным, усыновителям, родным братьям и родным сестрам, внукам, дедушке, бабушке), а при их отсутствии иным родственникам либо законному представителю умершего предоставляется право пригласить врача-специалиста (при наличии его согласия) для участия в патолого-анатомическом вскрытии.

7. Заключение о результатах патолого-анатомического вскрытия может быть обжаловано в суде супругом, близким родственником (детьми, родителями, усыновленными, усыновителями, родными братьями и родными сестрами, внуками, дедушкой, бабушкой), а при их отсутствии иным родственником либо законным представителем умершего в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

8. Патолого-анатомическое вскрытие проводится с соблюдением достойного отношения к телу умершего человека и сохранением максимально его анатомической формы.

Статья 68. Использование тела, органов и тканей умершего человека

1. Тело, органы и ткани умершего человека могут использоваться в медицинских, научных и учебных целях в следующих случаях:

- 1) при наличии письменного волеизъявления лица, сделанного им при жизни и нотариально удостоверенного в установленном порядке, о возможности такого использования;
- 2) если тело не востребовано после смерти человека по причине отсутствия его супруга, близких родственников (детей, родителей, усыновленных, усыновителей, родных братьев и родных сестер, внуков, дедушки, бабушки), иных родственников, законных представителей или других лиц, взявших на себя обязанность осуществить погребение, в порядке и в сроки, установленные законодательством Российской Федерации о погребении и похоронном деле.

2. Порядок и условия передачи невостребованного тела, органов и тканей умершего человека для использования в медицинских, научных и учебных целях, порядок использования невостребованного тела, органов и тканей умершего человека в указанных целях, в том числе максимальный срок их использования, устанавливаются Правительством Российской Федерации. После истечения максимального срока невостребованное тело, органы и ткани

умершего человека подлежат погребению в соответствии с законодательством Российской Федерации о погребении и похоронном деле.

Статья 80. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи

3. При оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи не подлежат оплате за счет личных средств граждан:

- б) транспортировка и хранение в морге поступившего для исследования биологического материала, трупов пациентов, умерших в медицинских и иных организациях, и утилизация биологического материала.

4. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи утверждается сроком на три года (на очередной финансовый год и на плановый период) Правительством Российской Федерации, которое ежегодно рассматривает представляемый уполномоченным федеральным органом исполнительной власти доклад о ее реализации.

Статья 100. Заключительные положения

1. До 1 января 2016 года:

- 1) право на осуществление медицинской деятельности в Российской Федерации имеют лица, получившие высшее или среднее медицинское образование в Российской Федерации в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами и имеющие сертификат специалиста;
- 2) право на занятие фармацевтической деятельностью в Российской Федерации имеют лица, получившие высшее или среднее фармацевтическое образование в Российской Федерации в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами и имеющие сертификат специалиста, а также лица, обладающие правом на занятие медицинской деятельностью и получившие дополнительное профессиональное образование в части розничной торговли лекарственными препаратами, при условии их работы в расположенных в сельских населенных пунктах, в которых отсутствуют аптечные организации, обособленных подразделениях медицинских организаций (амбулаториях, фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктах, центрах (отделениях) общей врачебной (семейной) практики), имеющих лицензию на осуществление фармацевтической деятельности;

3) лица, получившие медицинское или фармацевтическое образование, не работавшие по своей специальности более пяти лет, могут быть допущены к медицинской деятельности или фармацевтической деятельности в соответствии с полученной специальностью после прохождения обучения по дополнительным профессиональным образовательным программам (профессиональной переподготовки) и при наличии сертификата специалиста;

4) лица, получившие медицинское или фармацевтическое образование в иностранных государствах, допускаются к медицинской деятельности или фармацевтической деятельности после установления в Российской Федерации эквивалентности документов иностранных государств об образовании в порядке, установленном законодательством Российской Федерации об образовании, сдачи экзамена по специальности в порядке, устанавливаемом уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и получения сертификата специалиста, если иное не предусмотрено международными договорами Российской Федерации.

2. Сертификаты специалиста, выданные медицинским и фармацевтическим работникам до 1 января 2016 года, действуют до истечения указанного в них срока. Форма, условия и порядок выдачи сертификата специалиста устанавливаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

3. Медицинское и фармацевтическое образование осуществляется по профессиональным образовательным программам:

- 1) начального профессионального образования;
- 2) среднего профессионального образования;
- 3) высшего профессионального образования;
- 4) послевузовского профессионального образования – интернатура, ординатура, аспирантура, докторантура;
- 5) по дополнительным профессиональным образовательным программам – повышение квалификации, профессиональная переподготовка.

4. Подготовка по программам интернатуры обеспечивает приобретение специалистом необходимого уровня знаний, умений и навыков, а также квалификации, позволяющей занимать должности медицинских работников и фармацевтических работников. Продолжительность обучения в интернатуре не может превышать один год.

5. Подготовка по программам ординатуры обеспечивает приобретение специалистами знаний, умений и навыков, необходимых для осуществления профессиональной деятельности по определенной медицинской специальности или фармацевтической специальности, а также приобретение квалификации, позволяющей занимать должности медицинских работников и фармацевтических работников по определенной медицинской или фармацевтической специальности.

6. С 1 сентября 2017 года послевузовское медицинское и фармацевтическое образование может быть получено в ординатуре, аспирантуре и докторантуре.

7. До 1 января 2015 года финансовое обеспечение оказания специализированной медицинской помощи (за исключением высокотехнологичной медицинской помощи) в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, государственным академиям наук, осуществляется за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета и средств обязательного медицинского страхования в рамках территориальных программ обязательного медицинского страхования.

8. До 1 января 2015 года финансовое обеспечение полномочий Российской Федерации и субъектов Российской Федерации по оказанию скорой медицинской помощи осуществляется соответственно за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета и бюджетных ассигнований бюджетов субъектов Российской Федерации и средств обязательного медицинского страхования в рамках территориальных программ обязательного медицинского страхования.

9. До 1 января 2015 года финансовое обеспечение высокотехнологичной медицинской помощи осуществляется за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета и бюджетов субъектов Российской Федерации, в том числе средств, переданных в бюджеты территориальных фондов обязательного медицинского страхования.

10. До 1 января 2015 года:

- 1) уполномоченный федеральный орган исполнительной власти формирует перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи с учетом возможного оказания отдельных ее видов в рамках первичной специализированной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи;
- 2) лицензирование медицинской деятельности, предусматривающей оказание услуг по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, является полномочием Российской Федерации.

11. До 1 января 2013 года медицинскими организациями могут применяться порядки оказания медицинской помощи и стандарты медицинской помощи, утвержденные уполномоченным федеральным органом исполнительной власти в соответствии с настоящим Федеральным законом, в том числе в рамках реализации региональных программ модернизации здравоохранения субъектов Российской Федерации.

12. Здания, сооружения, оборудование, транспортные средства и другое имущество, используемые органами местного самоуправления в целях охраны здоровья и находящиеся в муниципальной собственности до дня вступления в силу настоящего Федерального закона, передаются в собственность соответствующих субъектов Российской Федерации в срок до 1 января

2013 года в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

13. Здания, сооружения, оборудование, транспортные средства и другое имущество, используемые органами местного самоуправления в целях охраны здоровья и находящиеся в муниципальной собственности до передачи осуществления полномочий органам местного самоуправления, предусмотренных частью 2 статьи 16 настоящего Федерального закона, могут быть сохранены в собственности муниципальных образований при условии их использования по целевому назначению.

14. Медицинские работники и фармацевтические работники на период работы в медицинских организациях государственной системы здравоохранения субъектов Российской Федерации сохраняют право пользования служебными жилыми помещениями, предоставленными им в период работы в медицинских организациях муниципальной системы здравоохранения.

15. Лицензии на осуществление отдельных видов деятельности, выданные до 1 января 2012 года медицинским организациям муниципальной системы здравоохранения, не подлежат переоформлению в связи с передачей указанных медицинских организаций в состав государственной системы здравоохранения и действуют до истечения указанного в них срока. Лицензии на осуществление медицинской деятельности, выданные до 1 января 2012 года медицинским организациям, не подлежат переоформлению в связи с изменением классификации видов медицинской помощи и перечня оказываемых услуг, установленного положением о лицензировании медицинской деятельности, и действуют до истечения указанного в них срока.

16. Лицам, имеющим право на выбор врача и выбор медицинской организации в соответствии с положениями части 2 статьи 21 настоящего Федерального закона, до момента реализации указанного права первичная врачебная медико-санитарная помощь оказывается в медицинских организациях, в которых указанные лица находились на медицинском обслуживании, врачами-терапевтами, врачами-терапевтами участковыми, врачами-педиатрами, врачами-педиатрами участковыми, врачами общей практики (семейными врачами) и фельдшерами, осуществлявшими медицинское обслуживание указанных лиц.

17. С 1 января по 31 декабря 2012 года Российская Федерация в порядке, установленном статьей 15 настоящего Федерального закона, передает органам государственной власти субъектов Российской Федерации осуществление полномочия по лицензированию медицинской деятельности (за исключением деятельности, предусматривающей оказание услуг по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи):

- 1) медицинских организаций, подведомственных субъекту Российской Федерации и находящихся

по состоянию на 1 января 2011 года в муниципальной собственности;

2) медицинских организаций муниципальной и частной систем здравоохранения.

18. В 2012 году реализация программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи осуществляется в соответствии с нормативными правовыми актами, принятыми во исполнение статьи 20 [1] Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 года N 5487-I.

Статья 101. Порядок вступления в силу настоящего Федерального закона

1. Настоящий Федеральный закон вступает в силу со дня его официального опубликования, за исключением положений, для которых настоящей статьёй установлены иные сроки вступления их в силу.

2. Глава 1, статьи 4 – 9, статья 10 (за исключением пункта 4), статьи 11 – 13, часть 1, пункты 1 – 4, 6 – 17 части 2 статьи 14, подпункты «б» и «в» пункта 1 части 1, часть 2, пункт 1 части 3, части 4 – 11 статьи 15, статьи

16 – 19, части 1 – 7 и 9 – 11 статьи 20, статьи 21 – 36, статьи 38 – 57, части 1, 2 и 4 статьи 58, статьи 59 – 63, части 1, 3 и 4 статьи 64, статьи 65 – 68, часть 5 статьи 69, статьи 70 – 83, части 1, 2, 4 – 8 статьи 84, статьи 85 – 100 настоящего Федерального закона вступают в силу с 1 января 2012 года.

3. Пункт 4 статьи 10, подпункт «а» пункта 1 части 1, часть 12 статьи 15, часть 1 статьи 37 и часть 3 статьи 84 настоящего Федерального закона вступают в силу с 1 января 2013 года.

4. Пункт 2 части 1, пункт 2 части 3 статьи 15 настоящего Федерального закона вступают в силу с 1 января 2014 года.

5. Часть 3 статьи 58 и часть 2 статьи 64 настоящего Федерального закона вступают в силу с 1 января 2015 года.

6. Части 1 – 4, 6 и 7 статьи 69 настоящего Федерального закона вступают в силу с 1 января 2016 года.

7. Положения части 4 статьи 38 настоящего Федерального закона в части утверждения порядка государственной регистрации медицинских изделий применяются с 1 июля 2012 года.

8. Положения частей 5 – 8 статьи 34 настоящего Федерального закона применяются до 1 января 2015 года.

ИНФОРМАЦИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

Очередной Пленум Российского общества патологоанатомов состоится 15–17 мая 2012 г. в г. Нижний Новгород. Научная часть программы Пленума предусматривает обсуждение актуальных вопросов патологии перинатального периода и детского возраста. В повестку дня Пленума включены доклады:

Талалаев А.Г. (Москва)

Пре- и перинатальная патология

Цинзерлинг В.А. (Санкт-Петербург)

Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему

Милованов А.П., Ожиганова И.Н., Груздев С.А. (Москва)

Эмбриохориальная недостаточность: обоснование, дефиниции и патогенетические механизмы

Забозлаев Ф.Г. (Москва)

Аномалии родовой деятельности и перинатальные потери – роль морфологического исследования маточно-плацентарного комплекса

Туманова Е.Л. (Москва)

Морфологическая характеристика холестатических поражений у детей

Коновалов Д.М. (Москва)

Опухоли у детей

Колобов А.В. (Санкт-Петербург)

Структура и морфологическая оценка плацентарной недостаточности при инфекционной патологии

Павлова Т.В. (Белгород)

Клинико-морфологические параллели нарушения маточно-плацентарного кровообращения при тяжелых гестозах

Власюк В.В. (Санкт-Петербург)

Патологоанатомическая диагностика проводной точки, степени асинклитизма и характера вставления головки у плодов и новорожденных (к морфологическому контролю качества ведения родов)

Жакота Д.А. (Москва)

Структура перинатальной смертности по данным прозектур г. Москвы за последние три года

Организационная часть программы Пленума включает в себя обсуждение актуальных вопросов организации патологоанатомической службы и вопрос о подготовке предстоящего в 2013 году в г. Белгород IV Съезда Российского общества патологоанатомов. Тематика будущего съезда посвящена проблемам воспаления, иммунопатологии и инфекций.

Члены Российского общества патологоанатомов примут участие в работе 24-го Европейского конгресса патологов, который состоится 8–12 сентября 2012 г. в г. Праге (Чехия). Научная программа конгресса включает в себя обсуждение следующих вопросов: патология молочной железы, органов пищеварения, эндокринных органов, легких, почек и мочевыводящей системы, нервной системы, кожи, головы и шеи, мягких тканей. Также в программу включены: цитопатология, гинекологическая патология, лимфомы, инфекционные заболевания, патология детского возраста, молекулярная патология, информационные технологии в практике патологов, стволовые клетки, история патологии.

На сайте Российского общества патологоанатомов (www.patolog.ru) размещена информация о циклах повышения квалификации, сертификационных циклах, циклах тематического усовершенствования, организуемых кафедрами патологической анатомии Российской медицинской академии последипломного образования, Первого московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Журнал издается Научно-исследовательским институтом морфологии человека РАМН.

Научные статьи, публикуемые в журнале «Клиническая и экспериментальная морфология», отражают круг интересов в области медицины и биологии, а в частности клинической и экспериментальной морфологии, патологии.

В журнале могут быть опубликованы оригинальные исследования, новые методы, обзоры и дискуссии, а также краткие сообщения, случаи из практики и хроники.

Все статьи, представляемые к публикации, рецензируются в обязательно порядке.

Редакция журнала «Клиническая и экспериментальная морфология» предъявляет следующие требования к оформлению статей и других материалов, представляемых для публикации:

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопроводительное письмо учреждения (с круглой печатью), а в необходимых случаях – акт экспертизы.

2. Статья (текст, иллюстрации, таблицы, подписи под рисунками, список литературы и реферат) направляется в двух экземплярах компьютерного текста, напечатанного через 1,5 интервала с полями по 2,5 см с каждой стороны. Максимальный объем оригинальных статей не должен превышать 7-8 страниц (включая иллюстрации, таблицы и список литературы), кратких сообщений – 3-4 страницы, обзорных и дискуссионных статей – 10-12 страниц.

3. В начале страницы указывается ключевые слова, название статьи, затем инициалы и фамилия автора (авторов), ниже – полное название учреждения и города. Перед началом текста статьи печатается краткий реферат, размером 1/4 машинописные страницы, в котором отражается основное содержание работы. На отдельной странице необходимо представить перевод названия статьи, фамилии авторов, реферата и ключевых слов на английский язык.

Образец первой страницы:

Ключевые слова

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

И.И. Иванов, М.П. Николаев

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

4. В тексте оригинальных статей должны быть выделены следующие рубрики: «Материал и методы», «Результаты» «Обсуждение», «Выводы» или «Заключение».

5. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. При обнаружении большого количества стилистических ошибок и опечаток статья будет возвращена.

6. Кроме общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, РНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте (не более 4 аббревиатур). Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Единицы измерения даются по системе СИ.

7. Количество иллюстративного материала (рисунки, чертежи, диаграммы, фотографии) должно быть минимальным. Оба экземпляра иллюстраций должны быть идентичны (по качеству, увеличению и размерам). Фотографии должны быть контрастными, напечатанными на глянцевой бумаге, на обороте каждой ставится номер, фамилия автора и пометки «верх» и «низ», рисунки, чертежи, диаграммы должны быть выполнены тушью.

8. Статьи с иллюстрациями низкого качества возвращаются.

Место расположения рисунков и таблиц обозначается на полях, в тексте статьи на них дается ссылка.

Подписи к рисункам и фотографиям выполняются на отдельном листе.

9. Таблицы должны быть наглядными, озаглавленными и пронумерованными, заголовки граф – соответствовать их содержанию, цифры в таблицах – соответствовать цифрам в тексте.

10. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены и заверены подписью автора на полях. В ссылке обязательно указать источник (автор, название, издание, том, год, выпуск, страница).

11. Библиографические ссылки в тексте статьи даются **в квадратных скобках** номерами в соответствии с приставленным списком литературы.

12. Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет. **В оригинальных статьях цитируется не более 15-20 источников, в переводных статьях и обзорах – не более 50.** Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе.

13. При представлении в печать экспериментальных работ авторы должны руководствоваться «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Кроме вида, пола и количества использованных животных, авторы обязательно должны указывать применявшиеся при проведении болезненных процедур методы обезболивания и методы умерщвления животных. При отсутствии этих данных работы приниматься не будут.

14. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1-2003; ГОСТ 7.82-2001:

- а) библиографические источники должны быть расположены в алфавитном порядке и пронумерованы (сначала отечественные, затем иностранные), ссылки на них в тексте статьи приводятся в квадратных скобках;
- б) если цитируются несколько работ одного автора, их нужно указывать по возрастанию годов издания;
- в) статьи (монографии), написанные коллективом авторов от 1 до 3, помещаются в списке литературы по фамилии 1-го автора, затем дается название работы, ставится косая черта и приводится имя, отчество, фамилия всех авторов (для статьи: ФИО 1-го автора. Название / И.О.Ф. авторов // Название журнала. – Год. – Т., № – С.; для монографии: ФИО 1-го автора. Название: в 3 т.: пер. с англ. / ИОФ авторов; под ред. ИОФ редактора. – Место издания: Издательство, Год. – кол-во с.).
- г) статьи (монографии), написанные коллективом авторов (более 3 человек), помещаются в списке литературы по названию работы, затем ставится одна косая черт и приводится имя, отчество, фамилии первого автора с добавлением слов [и др.], для иностр.-[et al.];
- д) для монографий необходимо указать место издания, издательство, год и кол-во страниц; для периодических и продолжающихся изданий – полное название источника, год, том, номер (выпуск), страницы (от и до);
- е) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют их друг от друга точкой с запятой (М.; Л., Л.; Новосибирск);

Образец оформления литературы:

Шестак Н. Ревматический кардит / Н. Шестак // *Врач.* – 2004. – № 4. – С. 5-9.

Маринзук В.Л. Психологические основы формирования профессионально значимых качеств: автореф. дис. ... д-ра психол. наук / В.Л. Маринзук. – М., 2003. – 35 с.

Леорда А.И. Оксигеназы биологических мембран / А.И. Леорда; Ин-т физиологии АН Респ. Молдова. – Кишинев, 1998. – 7 с. – Деп. в ВИНТИ 30.12.98, № 3980-98.

Лудевит Р. Острые отравления: пер. с нем. / Р. Лудевит, К. Лос; под ред. Е.В. Гембицкого. – М.: Медицина, 1986. – 560с.

Губарев Ю.А. Проблемы боевого стресса в авиации / Ю.А. Губарев, И.Б. Ушаков, С.И. Ромасюк // *Боевой стресс: сб. науч. тр.* / под общ. ред. И.Б. Ушакова, Ю.С. Голова. – М.: Воениздат, 2002. – С. 7–11.

Руководство по урологии: в 3 т. / В.П. Авдомин [и др.]; под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: Медицина, 1988. – Т. 2. – 786 с.

15. Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи следует указать полный почтовый адрес автора, его телефон, электронную почту, фамилию, имя, отчество полностью.

Статьи, отосланные авторам для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее, чем через месяц после получения. При возвращении статьи в более поздние сроки меняются дата ее поступления в редакцию и сроки публикации.

16. Нельзя направлять в редакцию работы, ранее напечатанные или посланные в другие журналы.

17. К тексту необходимо приложить электронную копию статьи и всех прилагающихся материалов (иллюстрации, рисунки, фото) на носителях CD-R, CD-RW в формате Microsoft Word с расширением doc. или RTF на дискете 3,5", или. Шрифт Times New Roman, 14 пунктов. Формат абзацев: полуторный интервал, красная строка каждого абзаца начинается отступом в 0,75 см. Формат заглавия: название работы – прописными буквами полужирным шрифтом,; имена авторов (инициалы, фамилия) – курсивом; полное название организации (с указанием города) – обычным шрифтом. Иллюстративный материал представляется в формате рисунков TIFF.

18. К статье обязательно прикладывается полная информация об авторах (соавторах) статьи, включающие ученую степень, ученое звание, должность и место работы, адрес электронной почты автора и адрес учреждения, в котором работает автор (соавторы.)

19. Редакция оставляет за собой право корректировать и сокращать тексты материалов, представляемых к публикации. Статьи, не принятые к печати, не возвращаются.

Адрес редакции: 117418 Москва, ул. Цюрупы, д. 3 Редакция журнала «Клиническая и экспериментальная морфология»

Дополнительную информацию можно узнать по телефону +7-903-641-82-85 к.м.н. *Мнихович Максим Валерьевич* (mnichmaxim@yandex.ru)