

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА
ИМЕНИ АКАДЕМИКА А.П. АВЦЫНА
ФГБНУ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО»

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МОРФОГЕНЕЗА В
НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ»**

**ALL-RUSSIAN SCIENTIFIC CONFERENCE
"CURRENT TOPICS IN NORMAL AND
PATHOLOGICAL MORPHOGENESIS"**

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

20-21 ноября 2025 г.
Москва

УДК 616 091 +591
ББК 52.5+28.66
С 23

DOI: 10.31088/ResInstHumMorph2025.20-21

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: член-корреспондент РАН Л.М. Михалева
Заместитель председателя: член-корреспондент РАН Л.В. Кактурский
Члены редакционной коллегии:
к.м.н. Р.В. Деев
к.б.н. Т.В. Безуглова
д.м.н. А.В. Ельчанинов
Ответственный секретарь: А.К. Конюкова

С23 Сборник научных трудов Всероссийской научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». — М.: Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 2025. — 136 с.

ISBN 978-5-6044479-3-2

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

УДК 616 091 +591
ББК 52.5+28.66

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

© НИИ морфологии человека им. ак. А.П. Авцына
ФГБНУ «РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского», 2025

SBN 978-5-6044479-3-2

РЕГЕНЕРАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АЛКАЛОИДА БЕРБЕРИНА НА МОДЕЛИ ОСТЕОАРТРИТА

Абу-Салех М.С.¹, Веревкин А.А.¹, Загребаев А.Д.²

¹ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

²ФГАОУ ВО Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону

abusalehmaxim@gmail.com

REGENERATION POTENTIAL OF HYALINE CARTILAGE OF THE KNEE JOINT USING BERBERINE ALKALOID IN OSTEOARTHRITIS MODEL

Abu-Saleh M.S.¹, Verevkin A.A.¹, Zagrebaev A.D.²

¹*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

²*Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia*

abusalehmaxim@gmail.com

Введение. Регенерация гиалинового хряща суставных поверхностей при терапии остеоартрита (ОА) ограничена ввиду мультифакторности этиопатогенеза этого заболевания. При этом, проблема комплексной терапии ОА становится все острее вследствие увеличения средней продолжительности жизни и численности населения одновременно. Изучение морфологии суставов при применении изохинолиновых алкалоидов, в частности, берберина, позволит описать закономерности регенерационного гистогенеза гиалинового хряща при ОА.

Цель исследования. Целью данного исследования является описание морфологической характеристики гиалиновой хрящевой ткани при применении изохинолинового алкалоида берберина на модели ОА у крыс линии Wistar.

Материалы и методы. В рамках исследования планируется провести эксперимент на 4 группах животных (по $n = 15$ в каждой) – половозрелых самцах крыс *Rattus norvegicus* линии Wistar, которым моделируется остеоартрит коленных суставов посредством интраартикулярного введения 0,6 мг коллагеназы типа II (CDU 125 единиц Мандля на мг) с последующим применением берберина. В каждой из групп забор материала проводится на 7, 14, 30 и 90 сутки после вмешательства: (1) положительного и отрицательного контроля, (2) с традиционным методом терапии кетопрофеном, (3, 4) наружной и внутримышечной терапии берберинем. Срезы окрашиваются гематоксилином и эозином по

Ehrlich, гематоксилином и альциановым синим, пикрофуксином по van Gieson с последующей оценкой плотности и укладки коллагеновых волокон, морфометрией хондроцитов и изогенных групп.

Результаты и обсуждение. В рамках пилотного проекта было проведено моделирование ОА на 10 крысах – 5 из группы контроля и 5 из группы наружной терапии берберином. В данных группах выявлены различия в распределении коллагеновых волокон и строении изогенных групп хондроцитов в толще гиалинового хряща сустава в сравнении с группой плацебо, а именно, на 14 сутки у крыс из группы наружной терапии берберином наблюдали явления умеренного неоколлагеногенеза и отсутствие пикнотических изменений в ядрах хондроцитов изогенных групп. В отличие от группы контроля, для данной группы было характерно арочное распределение коллагеновых волокон как для здорового сустава. Полученные данные показывают, что берберин может являться дополнением к терапии ОА в совокупности с иными методами лечения данного заболевания. При этом стоит отметить, что данное пилотное исследование имеет ограничения ввиду малой выборки, оценке ограниченного количества качественных и количественных характеристик состояния гиалинового хряща и отсутствия анализа системных эффектов берберина, что будет учтено при дальнейших исследованиях данной проблемы.

Заключение. Таким образом, берберин обладает свойствами положительно влиять на регенерационный потенциал гиалинового хряща при ОА за счет действия на различные факторы этиопатогенеза данного заболевания. Дальнейшее изучение данной проблемы поможет понять фундаментальные гистологические механизмы регенерации, что может использоваться в качестве дополнения к существующим методам терапии ОА.

**МАРКЕРЫ РАДИОАДАПТАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ
В ОТВЕТ НА ОБЛУЧЕНИЕ БЫСТРЫМИ НЕЙТРОНАМИ**

**Александрова С.А.¹, Соболева А.Г.¹, Лосицкий Г.А.¹, Бальчир Д.В.¹, Сабуров В.О.²,
Арутюнян И.В.¹**

¹НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный
центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва

²МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

**RADIOADAPTATION MARKERS OF HEAD AND NECK CANCER CELL LINES IN
RESPONSE TO FAST NEUTRON IRRADIATION**

**Alexandrova S.A.¹, Soboleva A.G.¹, Lositsky G.A.¹, Balchir D.V.¹, Saburov V.O.²,
Arutyunyan I.V.¹**

¹*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific
Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"*

²*A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation*

Введение. Одной из причин рецидивов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) является развитие резистентности к лучевой терапии. Промежуточные филаменты (ПФ) раковых клеток, включающие кератины и виментин, играют критическую роль в адаптации к стрессовым воздействиям, в том числе облучению. Перестройка цитоскелета под действием лучевой терапии может рассматриваться как один из признаков радиоадаптации ПРГШ.

Цель исследования. Оценить связь выживаемости и миграционной активности клеток ПРГШ и перестройки элементов цитоскелета под действием нейтронного облучения.

Материалы и методы. Исследование выполнено на трех линиях клеток ПРГШ: FaDu и CAL27 (первичные опухоли гортани и языка) и RPMI2650 (метастатический узел рака носовой перегородки). Наличие кератинов K13, K17 и виментина детектировали методом иммуноцитохимии (ИЦХ). Клетки, облученные быстрыми нейтронами в дозах 1 и 2 Гр, анализировали через 24 и 72 часа. Выживаемость оценивали по суммарной метаболической активности с использованием колориметрического ССК-8 теста.

Способность к миграции изучали на системе Transwell с порами 8 мкм. Динамику экспрессии генов исследуемых кератинов и виментина определяли методом ПЦР-РВ. Для выявления кератиновых пар с согласованной экспрессией проводили корреляционный анализ. Статистическую значимость различий устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. ИЦХ окрашивание подтвердило фенотипическую гетерогенность линий: FaDu и CAL27 (первичные опухоли) продуцировали кератин 17 (K17), тогда как RPMI2650 (метастаз опухоли) демонстрировала смешанный фенотип с доминированием виментина, при этом K13 был подавлен во всех трех линиях.

Облучение быстрыми нейтронами выявило дозозависимое подавление выживаемости и миграционной активности, при этом наиболее устойчивой линией оказалась FaDu, а наиболее радиочувствительной - RPMI2650. Интересно, что наибольшую миграционную активность в контрольных (необлученных) клетках наблюдали для клеток CAL27, в которых отсутствовали виментиновые ПФ, а облученные виментин+ клетки RPMI2650 полностью теряли подвижность уже через 24 часа, что ставит под сомнение обязательность эпителио-мезенхимального перехода для обеспечения инвазивности раковых клеток.

Анализ динамики экспрессии генов ПФ методом ПЦР-РВ выявил сохранение общего паттерна кератинов. К 72 часам после облучения изменения профиля экспрессии исследуемых генов были более выраженными, чем через 24 часа, что подтверждает пролонгированный эффект действия быстрых нейтронов. Гены KRT8, KRT18, KRT16, KRT17, KRT13, KRT15 и VIM в линии RPMI2650 проявляли кратные изменения экспрессии, например, увеличения KRT18 при росте KRT8, тогда как экспрессия мажорного белка KRT5 оставалась стабильной. Наиболее тесная регуляция наблюдалась для пар KRT16/KRT17 в CAL27 и KRT8/KRT18 в FaDu, что указывает на индуцированную реорганизацию ПФ с формированием неканоничных димерных комплексов.

Корреляционный анализ экспрессии генов выявил высокоспецифичные паттерны сопряженной регуляции как для классической гетеродимерной пары KRT8/KRT18 с весьма высокой теснотой связи ($\rho=0,97$, $p<0,001$), так и для ранее не описанной пары KRT16/KRT17 ($\rho=0,75$, $p<0,001$). При анализе каждой линии выявлены уникальные неканоничные ассоциации: KRT16/KRT17 ($\rho=0,96$, $p=0,002$) в CAL27, KRT5/KRT19 ($\rho=0,95$, $p=0,004$) в RPMI2650, KRT7/KRT14 ($\rho=0,93$, $p=0,007$) в FaDu. Полученные данные

свидетельствуют о том, что расположение генов на хромосомах (12 или 17) или принадлежность их к разным типам (I и II) не являются строгим ограничением для формирования пар: кератины способны образовывать как классические (K8/K18), так и альтернативные (K16/K17) димеры, адаптируясь к перестройке генома иммортализованных линий и внешним воздействиям.

Заключение. Однократное облучение быстрыми нейтронами в дозах 1-2 Гр индуцирует пролонгированные биологические эффекты, что позволяет изучать механизмы радиоадаптации ПРГШ. Динамическая реорганизация ПФ — включая регуляцию специфических кератинов и формирование альтернативных димерных комплексов — отражает адаптацию цитоскелета к радиационному стрессу. Эта перестройка коррелирует с радиочувствительностью линий, что подчеркивает потенциал ПФ в качестве прогностических маркеров ответа на лучевую терапию. Учет выявленной гетерогенности фенотипических и молекулярных ответов опухолей критичен для разработки новых стратегий лечения ПРГШ.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГРЕССИИ МЕЛАНОМЫ B16/F10
МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6 ПОД ВЛИЯНИЕМ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО
БЛОКАТОРА EGFR**

*Алексеев Э.К.¹, Шихлярова А.И.¹, Франциянц Е.М.¹, Каплиева И.В.¹, Нескубина И.В.¹,
Трепитаки Л.К.¹*

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ, г.
Ростов-на-Дону, alxvedrd@yandex.ru

**MORPHOLOGICAL FEATURES OF B16/F10 MELANOMA REGRESSION IN
C57BL/6 MICE UNDER THE INFLUENCE OF A NEW DOMESTIC EGFR BLOCKER**
*Alekseev E.K.¹, Shikhlyarova A.I.¹, Frantsiyants E.M.¹, Kaplieva I.V.¹, Neskubina I.V.¹, Trepitaki
L.K.¹*

¹National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don

Введение. В условиях нынешней геополитической обстановки и экономических санкций, цены на импортные лекарственные средства резко возросли. Сложившиеся неблагоприятные обстоятельства инициировали процесс создания отечественных

препаратов для лечения онкологических заболеваний, включая разработку отечественных ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). EGFR при взаимодействии со специфическими лигандами способен индуцировать клеточную пролиферацию, дифференцировку и деление, в том числе и злокачественных клеток. Гиперэкспрессия EGFR играет существенную роль в прогрессировании злокачественных опухолей. Для формирования персонализированного подхода к лечению злокачественных опухолей разработаны и применяются таргетные препараты, включающие ингибиторы EGFR-тирозинкиназы. Первым представителем данной группы препаратов стал гефитиниб, применение которого у пациентов с мутацией EGFR повышает выживаемость без прогрессирования. В Пятигорском Медико-фармацевтическом институте был синтезирован новый блокатор EGFR - натриевая соль 4-{2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамид (PMSoVn).

Цель исследования. Изучение морфологических особенностей регрессии меланомы B16/F10 мышей линии C57Bl6 под влиянием нового отечественного блокатора EGFR.

Материалы и методы. 60 мышей линии C57Bl/6 с перевитой меланомой B16/F10 были разделены на три группы: основную (рост меланомы + PMSoVn), группу сравнения (рост меланомы + гефитиниб) и контрольную (рост меланомы + вода). Введения осуществляли 1 раз в день по схеме – 5 дней введения, 2 дня перерыв, в течение жизни животных. Вывод животных из эксперимента производился на 14 –е сутки с последующим проведением морфологического исследования. Микроскопию срезов опухоли толщиной 5-7 мкм, окрашенных гематоксилин-эозином, осуществляли на микроскопе Leica DM LS2.

Результаты и обсуждение. Микроструктура меланомы B16/F10 у мышей контрольной группы характеризовалась плотным расположением опухолевых клеток с крупными полиморфными ядрами и содержанием в цитоплазме множества зерен пигмента меланина. В основной группе животных в результате применения нового препарата PMSoVn опухоль претерпевала существенные изменения, имеющие деструктивный характер. Более 60% общей площади опухоли занимала некротически измененная ткань. Сохранные конгломерации опухолевых клеток характеризовались наличием сосудов с высвобождением элементов крови со значительной долей лимфоцитов. Активация лимфоцитарного звена сочеталась с развитием по периметру опухоли рыхлой волокнистой

соединительной ткани с включением выраженного гистиоцитарного компонента. Клетки меланомы B16/F10 утрачивали целостность плазматической мембраны, вакуолизированная цитоплазма, сливаясь в общую массу, высвобождала ядра, которые отличались компактизацией хроматина и приобретали неправильную округленную форму. Зерна меланина концентрировались в виде удлинённых нитей или образовывали мелкую «облачность», а также рассеивались в виде мелких гранул. Данная морфологическая картина гибели опухоли могла свидетельствовать о развитии программированного некроза с функцией усиления иммунных реакций с выраженной соединительнотканной активностью. Проведенный анализ морфологических изменений меланомы B16/F10 у мышей группы сравнения, которые получали селективный ингибитор EGFR - препарат gefitinib, выявил иную картину регрессивных процессов опухоли. На фоне частичной сохранности топографии тканевой структуры меланомы B16/F10 отмечалось сморщивание клеток за счет уплотнения цитоплазмы. Наблюдалась фрагментация ядер с конденсацией хроматина на внешнем монослое плазматической мембраны, которая не утрачивала своей целостности. Процессы фрагментации ядер и самих клеток сопровождалась образованием апоптотических телец, а также конденсацией глыбок меланина в области разрушенных клеток меланомы. В целом, визуализированные изменения указывали на реализацию программы апоптотической гибели опухолевых клеток, что соотносится с механизмами действия данного препарата.

Заключение. Полученные данные свидетельствовали о возможности нового отечественного препарата PMSoVn вызывать гибель клеток меланомы B16/F10 путем включения программы биохимических изменений, приводящих к некрозу опухоли – онкозу, связанному с необратимыми процессами, в то время как влияние gefitiniba осуществлялось по программе апоптоза, при котором существует возможность сохранения «живых» мембран апоптотических телец.

МИКРОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПИНЕАЛОЦИТОВ КРЫС ВИСТАР

Ануркина А.И.¹, Арешидзе Д.А.¹, Козлова М.А.¹, Черников В.П.¹

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.

Авцына, Москва, Россия, anyaaai1925@gmail.com

MICROMORPHOMETRIC PARAMETERS OF PINEALOCYTES IN WISTAR RATS

Anurkina A.I.¹, Areshidze D.A.¹, Kozlova M.A.¹, Chernikov V.P.¹

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia, anyaaai1925@gmail.com

Введение. Эпифиз (шишковидная железа) играет ключевую роль в регуляции циркадных ритмов (ЦР), эндокринной, иммунной систем через синтез мелатонина и других биологически активных веществ. Однако и сама железа обладает суточной динамикой в строении и функциях. Целью исследования явилось установление некоторых морфометрических параметров пинеалоцитов и их суточной динамики.

Материалы и методы. Работа выполнена на 40 самцах крыс аутбредного стока Вистар в возрасте 5 месяцев, содержавшихся при фиксированном световом режиме (свет:темнота/10:14 ч с включением света в 8:00 и выключением в 18:00 ч). Длительность эксперимента составляла 3 недели. Выведение крыс из эксперимента осуществляли передозировкой эфира в 9:00, 15:00, 21:00 и 3:00. После подготовки материала по стандартным методикам ультратонкие просматривали в сканирующем электронном микроскопе с полевой эмиссией HIMERA EM50X (CIQUTEK, Китай), осуществляли фотофиксацию и микроморфометрию. Для анализа суточной динамики исследованных параметров применяли косинор-анализ.

Результаты. Эпифизы имеют дольчатую паренхиму, разделённую тонкими прослойками соединительной ткани. Дольки представлены секреторно активными пинеалоцитами, содержащими секреторные пузырьки и цистерны, крупные митохондрии. Характерно умеренное развитие шероховатой ЭПС и выраженное – комплекса Гольджи. Клетки содержат крупные эухроматические ядра неправильной формы. Численная плотность митохондрий (М) составила $15,0 \pm 6,41$ шт/мкм², средняя площадь поперечного сечения М – $291 \pm 0,10$, мкм², среднее количество крист в 1 М – $17,6 \pm 4,79$ шт, периметр М – $2,19 \pm 0,46$ мкм, S/P соотношение – $0,131 \pm 0,28$, индекс округлости – $0,77 \pm 0,21$. Площади поперечного сечения комплекса Гольджи составила $3,54 \pm 0,79$ мкм², среднее количество

пузырьков комплекса – $1,89 \pm 0,73$. Количество липидных капель в клетке составляет $1,85 \pm 1,10$ шт. ЦР параметров митохондрий характеризуются акрофазами, приходящимися на утренние часы, а для ритмов микроморфометрических параметров комплекса Гольджи характерны позднее-вечерние акрофазы.

Заключение. Проведенное микроморфометрическое исследование эпифиза крыс позволило установить ряд количественных ультраструктурных параметров, характеризующих функциональное состояние этих клеток, и выявить их выраженную суточную динамику.

Установлено, что ультраструктура пинеалоцитов соответствует их высокой секреторной активности, о чем свидетельствуют развитый комплекс Гольджи, многочисленные секреторные пузырьки и цистерны, а также крупные эухроматические ядра. Получены конкретные численные значения, описывающие органеллы. Показано наличие статистически достоверных циркадных ритмов всех изученных микроморфометрических параметров. Выявлена разнонаправленная временная организация ритмики различных органелл. Акрофазы параметров митохондрий приходятся на утренние часы, что, вероятно, отражает подготовку клетки к синтетическим процессам. Акрофазы параметров комплекса Гольджи смещены на вечернее время, что совпадает с периодом начала активного синтеза и секреции мелатонина в темную фазу суток.

Результаты убедительно демонстрируют, что функциональная морфология пинеалоцитов подвержена строгим циркадным колебаниям. Суточная динамика ультраструктурных характеристик органоидов отражает циклический характер энергетического и синтетического обеспечения процессов мелатонингеза в эпифизе. Это подтверждает тесную взаимосвязь между циркадной регуляцией, структурной организацией и секреторной активностью шишковидной железы.

ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ КРЫС

Арешидзе Д.А.¹, Гладышев Н.С.¹

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

THE EFFECT OF CONSTANT ILLUMINATION AND MELATONIN ADMINISTRATION ON THE LIFESPAN OF RATS

Areshidze D.A.¹, Gladyshev N.S.¹

¹Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn, Federal State Budgetary Scientific Institution "Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky", Moscow, Russia

Введение. В настоящее время мелатонин рассматривается как потенциальный геропротектор – вещество, способное замедлять старение и увеличивать продолжительность жизни. Его защитное действие связано с несколькими ключевыми механизмами. Данные о влиянии мелатонина на продолжительность жизни животных достаточно противоречивы. Нам представлялось актуальным исследование влияния дефицита мелатонина и применения этого гормона на продолжительность жизни крыс Вистар.

Материалы и методы. Работа выполнена на 300 самцах крыс Вистар. В возрасте 3-месяцев крысы случайным образом были распределены на 3 группы. Контрольная группа (n=100) содержалась при фиксированном световом режиме (свет:темнота/10:14 ч с включением света в 8:00 и выключением в 18:00 ч). I экспериментальная группа (n=100) содержалась в условиях темновой депривации 24 ч в сутки. II экспериментальная группа (n=100) содержались в аналогичных контрольной группе условиях, но начиная с начала эксперимента и до конца жизни 5 раз в неделю в ночные часы им давали мелатонин (Sigma Aldrich, США) с питьевой водой в дозе 10 мг/л. За животными наблюдали до их естественной смерти. Рассчитывали ряд геронтологических параметров.

Результаты исследования. На протяжении 55-месячного наблюдения 100% животных из каждой экспериментальной группы достигли конечной точки, что позволило провести полный анализ выживаемости. Установлено, что средняя продолжительность

жизни животных контрольной группы составила $22,60 \pm 7,61$ мес., в первой экспериментальной группе она достоверно снижается до $18,97 \pm 6,18$ мес., а во второй группе достоверно увеличивается до $26,01 \pm 8,81$ мес. Анализ общей выживаемости и безопухолевой выживаемость определил повышенный риск смерти и развития опухоли в группе с постоянным освещением. Влияние постоянного освещение приводит к уменьшению максимального возраста, в то время как в группе животных, получавших мелатонин, этот параметр возрастает. Влияние постоянного освещения приводит к увеличению времени старения, снижению времени удвоения смертности, среднего возраста смерти, медиального и модального возраста смерти и роста смертности в возрасте 3-12 месяцев. В свою очередь, применение мелатонина вызывает увеличение СПЖ последних на 10% животных, максимального возраста, снижение коэффициента Гомпертца, рост времени удвоения смерти, среднего возраста смерти, медианного и модального возрастов и снижение смертности в 3-12 месяцев. Было отмечено ускоренное накопление летальных исходов при постоянном освещении: уже к 24-му месяцу смертность достигала 79 %, тогда как при фиксированном освещении и при его сочетании с мелатонином смертность составляла 50 % и 40 % соответственно.

Выводы. Полученные данные убедительно показывают, что постоянное освещение существенно снижает продолжительность жизни лабораторных крыс, а фармакологическая поддержка мелатонином повышает его. Постоянное освещение ускоряет старение, что проявляется в уменьшении максимального возраста, ускорении старения, применение мелатонина замедляет старение и повышает максимальный возраст.

ВЛИЯНИЕ ВОССТАНОВЛЕННОЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕЛЕЗЕНКИ НА ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Артемова Д.А.^{1,2,3}, Ельчанинов А.В.^{1,2,4}

¹*НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, artiomova.darya@yandex.ru*

²*Медицинский университет Петровского, Москва*

³*НИИ молекулярной и клеточной медицины ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", Москва*

⁴*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Москва*

EFFECT OF SPLEEN RESTORED AFTER TRANSPLANTATION ON TUMOR GROWTH

Artemova DA^{1,2,3}, Elchaninov AV^{1,2,4}

¹*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, artiomova.darya@yandex.ru*

²*Petrovsky Medical University, Moscow,*

³*Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow*

⁴*National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named After Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow*

Введение. Селезенка играет критически важную роль в работе иммунной системы, обеспечивая как врожденный, так и адаптивный иммунитет. Ее хирургическое удаление (спленэктомия) выполняется по ряду показаний, включая травмы живота, разрывы органа и различные гематологические заболевания. Однако эта операция влечет за собой значительные послеоперационные риски, такие как повышенная восприимчивость к инфекциям, тромбозы и даже онкологические заболевания. В связи с этим современные исследования направлены на изучение механизмов вероятной регенерации селезенки. Ранее было показано, что в после гетеротопической трансплантации фрагментов селезенки под кожу происходило восстановление селезенки через 30 суток с восстановлением ее морфологии и клеточного состава.

Целью настоящего исследования являлся анализ влияния гетеротопической регенерации селезенки на опухолевый рост.

Материалы и методы. Мы воспроизвели мышинные модели опухолевого роста, полученные вследствие подкожной трансплантации клеток линии карциномы Льюиса (LLC-1) трем экспериментальным группам — интактным животным, животным после спленэктомии, животным после спленэктомии и последующей аутологичной гетеротопической трансплантации фрагментов селезенки.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования демонстрируют, что процесс регенерации селезенки не оказывал статистически значимого влияния на объем опухолевой массы в течение 15 суток наблюдения. Однако было отмечено снижение пролиферативной активности клеток LLC-1. На фоне регенерации было зафиксировано ускоренное рекрутирование макрофагов в опухолевую нишу, а также усиленная инфильтрация CD4+ Т-лимфоцитами и В-лимфоцитами, при одновременном угнетении миграции CD8+ Т-лимфоцитов.

Заключение. Регенеративный процесс селезенки не проявил ни стимулирующего, ни подавляющего эффекта в отношении опухолевого роста. Вероятно, для выявления потенциально значимых эффектов воздействия восстановленной селезенки на онкогенез необходимо проведение исследования на более длительных временных интервалах.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (соглашение № 24-25-00138).

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ А-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ В СОЧЕТАНИИ С
ОБОГАЩЕНИЕМ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАДЕРЖКИ
ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ И РЕЗОРБЦИИ ЭМБРИОНОВ**

Артемяева К.А.¹, Пономаренко Е.А.¹, Низяева Н.В.¹

¹НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский
научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва,

sunset_whitch@mail.ru

**EFFECTIVENESS OF A-LIPOIC ACID IN COMBINATION WITH
ENVIRONMENTAL ENRICHMENT IN THE PREVENTION OF INTRAUTERINE
GROWTH RETARDATION AND EMBRYO RESORPTION**

Artemieva K.A.¹, Ponomarenko E.A.¹, Nizyaeva N.V.¹

¹*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National
Research Centre of Surgery", Moscow, sunset_whitch@mail.ru*

Введение. Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) является одним из основных осложнений беременности, более того, она чаще прочих патологий ассоциирована с мертворождением. Несмотря на большое количество исследований, проведенных на протяжении последних 50 лет, общепринятой схемы терапии не разработано. Эффективность ни одного из множества предложенных для лечения и профилактики препаратов не доказана. ЗВУР можно определить, как отставание плода в массе тела (МТ) или росте более чем на 2 стандартных отклонения (δ) и ниже среднего значения для данного гестационного возраста, либо МТ при рождении. Патофизиология ЗВУР является многофакторной и в большинстве случаев связана с материнской, фетальной, плацентарной, инфекционной или генетической патологией. В большинстве случаев ЗВУР рассматривается как следствие плацентарной дисфункции. Иногда выявить причину ЗВУР не представляется возможным. Появляется все больше доказательств того, что окислительный стресс может играть ключевую роль в этой патологии беременности.

Альфа-липоевая кислота (АЛК) является эндогенным антиоксидантом, обладающим иммуномодулирующими свойствами, а также уменьшает уровень системного воспаления и улучшает функцию эндотелия [Saboori S. et al., 2018], влияя таким образом на различные звенья патогенеза ЗВУР.

Обогащение окружающей среды (ООС) – это среда обитания, в которой лабораторным животным создают условия сложной физической, сенсорной, когнитивной и/или социальной стимуляции, обеспечивающей более совершенный жизненный опыт по сравнению со стандартными условиями содержания. В целом, ООС улучшает метаболическую функцию, что приводит к уменьшению жировой массы, увеличению мышечной массы и улучшению усвоения глюкозы [Queen N.J. et al., 2021].

Цель исследования. Оценить эффективность применения альфа-липоевой кислоты и обогащенной окружающей среды в профилактике задержки внутриутробного развития и резорбции эмбрионов у лабораторных мышей.

Материалы и методы. Использовали 10–12-недельных мышей линий СВА (самки) и ДВА/2 (самцы) массой тела 23–25 г для моделирования беременности, сопровождающейся высоким уровнем спонтанных эмбриональных потерь и ЗВУР [Clark D.A. 2014]. Мыши содержались при соотношении светлых и темных циклов 12:12 ч с неограниченным доступом к стандартному рациону грызунов и воде. За 7 дней до ссаживания с самцами и на протяжении всего периода гестации самки мышей получали АЛК, растворенную в питьевой воде, в дозе 10 мг/кг. В качестве ООС для беременных самок мышей использовали 2 бумажные салфетки, пластиковую лестницу, картонный тоннель и увеличенную в сравнении с контрольной группой клетку, например, размерами (19х60х37см). Уровень резорбции эмбрионов оценивали на 14 день беременности как отношение резорбированных эмбрионов к общему количеству эмбрионов в матке. Массу и длину тела (копчиково-теменное расстояние) потомства измеряли в первый день жизни. Результаты обрабатывали с применением статистической программы SigmaStat (США).

Результаты и обсуждение. Показали, что применение АЛК и ООС привело к нормализации росто-весовых показателей плодов и снижению частоты резорбции эмбрионов. Частота резорбции эмбрионов на 14 день беременности составляла 28% в опытной группе против 37% в контрольной группе без применения АЛК и ООС. Длина тела плодов составила 2,50 (2,30;2,50) см, а масса 1,60 (1,30;1,80) г в опытной группе в сравнении с таковыми показателями группы контроля 2,30 (2,30;2,38) см и 1,35 (1,21;1,48) г соответственно. Высокий профилактический эффект достигается за счет нивелирования проявлений окислительного стресса и иммунорегулирующих свойств антиоксиданта АЛК, а также положительного влияния ООС на метаболические процессы организма мышей.

Заключение. Описанный способ обеспечивает экономически выгодную, простую и в то же время эффективную профилактику задержки внутриутробного развития и резорбции эмбрионов на этом фоне у лабораторных мышей в условиях лаборатории и вивария, за счет введения α -липоевой кислоты в сочетании с обогащением окружающей среды, влияя таким образом на различные звенья патогенеза задержки внутриутробного развития плода.

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ КАТЕПСИНА G ДЛЯ
ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙТРОФИЛОВ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ**

Ахметшина А.А.¹, *Степанова И.И.¹*, *Степанов А.А.¹*, *Тихонова Н.Б.¹*,
Кузнецова Е.В.¹, *Низяева Н.В.¹*, *Мнихович М.В.¹*

¹*ФБГНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, г.
Москва, malina.alina2001@mail.ru*

**DEVELOPMENT OF METHODS FOR DETECTING CATHEPSIN G TO
CHARACTERIZE NEUTROPHILS IN NORMAL AND PATHOLOGICAL
CONDITIONS**

Akhmetshina A.A.¹, *Tikhonova N.B.¹*, *Stepanova I.I.¹*, *Stepanov A.A.¹*, *Kuznetsova E.V.¹*,
Nizyaeva N.V.¹, *Mnikhovich M.V.¹*

¹*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National
Research Centre of Surgery", Moscow, sunset_whitch@mail.ru*

Введение. Катепсин G – представитель семейства сериновых протеаз, который был впервые обнаружен в азурофильных гранулах нейтрофильных лейкоцитов. Основным источником синтеза остаются сегментоядерные нейтрофилы. Катепсин G выполняет множество функций. Он может уничтожать патогены, регулировать воспаление, изменяя хемокины, цитокины, рецепторы на поверхности клеток, контролировать кровяное давление и вызывать тромбогенез. Катепсин G является одним из показателей активации нейтрофилов и может иметь значение в патогенезе таких заболеваний как: сепсис, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), муковисцидоз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, преэклампсия, атеросклероз, злокачественные новообразования, болезнь Альцгеймера.

Цель исследования. Получение моноклональных антител (мкАт) к катепсину G для их дальнейшего применения в иммуногистохимии и в иммуноферментном анализе.

Материалы и методы. Проводили иммунизацию мышей линии BALB/C рекомбинантным катепсином G (Cloud Clone Corp.). Для получения гибридом использовали миеломную клеточную линию Sp2. Гибридизацию клеток выполняли по методике G. Kohler и C. Milstein с использованием 50% полиэтиленгликоля и 10% DMSO. Для получения препаративных количеств мкАт гибридомные клетки выращивали в виде асцита в мышах линии BALB/C. Антитела из асцитов очищали методом ионообменной хроматографии на DEAE колонке. Для конъюгирования мкАт с биотином использовали Sulfo-HNS-LC-биотин (ProteoChem). ИГХ проводили с демаскировкой антигена на микросрезях воспаленных миндалин человека (положительный контроль), докрашивали гематоксилином Майера. Проведен ИГХ анализ с мкАт CG126 микропрепаратов плаценты женщин с преэклампсией (n=10; возраст 24-32; гестационный возраст 35-39 недель), и женщин с неосложненной беременностью (n=10; возраст 24-32; гестационный возраст 39-40 недель). С парафинового блока воспаленных миндалин было приготовлено 20 микросрезов толщиной 4 мкм на микротоме Sakura, которые использовались в качестве положительного контроля. Критерий включения в исследуемую группу – диагноз преэклампсия различной тяжести. Критерий включения в контрольную группу – предыдущее кесарево сечение при неосложненной беременности. Материал плаценты, фиксированный формалином, хранился в парафиновых блоках, с которых получали срезы толщиной 4 мкм. Достоверными различия считали при $p < 0,05$. Исследование проводилось ретроспективно, парафиновые блоки были получены из коллекции НИИ морфологии человека.

Результаты и обсуждение. После гибридизации получено 175 положительных клонов. При клонировании отобрано 17 положительных клонов, их клетки были введены мышам внутрибрюшинно. Клоны, использованные для получения асцитов: 1, 16, 26, 56, 72, 84, 99, 112, 122, 127, 171. Для всех клонов была получена асцитическая жидкость. Для разработки теста на основе иммуноферментного анализа был отобран клон CG171, с высокой иммунологической активностью в твердофазном прямом иммуноферментном анализе для использования в качестве конъюгата и клон CG122 для использования в качестве нижнего антитела. При применении разработанной тест-системы для исследования уровня катепсина G в сыворотке крови женщин с выкидышем на ранних

сроках и пациентов с воспалением легких были обнаружены повышенные значения катепсина G в нескольких образцах. Для иммуногистохимического и иммуноцитохимического исследований отобрали клон CG126. Отобранный клон в иммуноцитохимии на препаратах, активированных форболом HL-60 показал коричневое окрашивание нейтрофилов и компонентов NETs. На препаратах воспаленных миндалин (положительный контроль) нейтрофилы показали выраженную положительную реакцию при окрашивании клоном CG126. В областях воспаления миндалины были видны нейтрофилы, окрашенные коричневым цветом, вокруг некоторых наблюдался коричневый ореол. При окрашивании гистологических препаратов плаценты клоном CG126 в контрольной группе обнаружены единичные положительно окрашенные нейтрофилы в сосудах. В группе с преэклампсией в межворсинчатом пространстве количество нейтрофилов, специфически взаимодействующих с CG126 было значительно выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Заключение. Получены продуценты оригинальных моноклональных антител против катепсина G для использования в разработке тест-систем на основе иммуноферментного анализа и для иммуногистохимических исследований.

СОВРЕМЕННЫЕ 3D-БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ СКАФФОЛДЫ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Багдасарян А.А.¹, Вишнякова П.А.¹, Киселева В.В.¹, Ельчанинов А.В.^{1, 2}, Трифанова Е.М.³,
Дунаев А.Г.³, Миронов А.В.³, Романова И.В.⁴, Фатхудинов Т.Х.^{1, 2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия, info@oparina4.ru

²Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия, morfolhum@mail.ru

³Институт фотонных технологий Курчатковского Комплекса кристаллографии и фотоники Национального исследовательского центра "Курчатовский институт", Москва, Россия, office@crys.ras.ru

⁴АО «Медтехнопроект», Москва, Россия, info@medtp.ru

MODERN 3D BIORESORBABLE SCAFFOLDES FOR BREAST RECONSTRUCTION

Bagdasaryan A.A.¹, Vishnyakova P.A.¹, Kiseleva V.V.¹, Elchaninov A.V.^{1, 2}, Trifanova E.M.³,
Dunaev A.G.³, Mironov A.V.³, Romanova I.V.⁴, Fatkhudinov T.Kh.¹

¹Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov», Moscow, Russia, info@oparina4.ru

²Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia, morfolhum@mail.ru

³Kurchatov Complex of Crystallography and Photonics of NRC «Kurchatov Institute», Moscow, Russia, office@crys.ras.ru

⁴JSC «Medtechnoproject», Moscow, Russia, info@medtp.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) остается наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женщин, при этом до 60% хирургических вмешательств составляют мастэктомии. Современные 3D-биорезорбируемые скаффолды представляют перспективное направление в восстановлении анатомии молочной железы. Целью данной работы является анализ современных подходов к применению 3D-биорезорбируемых скаффолдов в реконструкции молочной железы у пациенток после мастэктомии, подбор протокола для выделения жировых клеток и клеток стромально-васкулярной фракции, подбор оптимального биорезорбируемого полимера для создания скаффолда.

Материалы и методы. Работа выполнена на 12 половозрелых крысах линии Спрег-Доули. Фенотипирование клеток жировой ткани проводилось методом проточной цитометрии и с помощью флуоресцентной микроскопии. 3D-печатью и электроспиннингом были получены образцы биорезорбируемых полимеров на основе поли(лактид-ко-гликолида) (PLGA), коллагена I типа и карбоксиметилцеллюлозы (СМС). Животные были разделены на 2 группы наблюдения: 1 месяц (n=6) и 3 месяца (n=6). Были извлечены имплантированные полимерные образцы, а также паренхиматозные органы (печень, селезенка, тимус) для последующего гистологического анализа.

Результаты и обсуждение. В ходе работы были получены клетки адипоцитов и первичная культура стромально-васкулярной фракции из жировой ткани крыс. Типирование клеток методом проточной цитометрии с липофильным трейсером DiO

показало наличие мажорной фракции DiO-позитивных клеток. Для идентификации и характеристики популяций клеток *in vitro* проводилось иммуноокрашивание с использованием моноклональных первичных антител к CD34, CD 44 и CD31 (Affinity). В ходе проведенной работы спустя 1 месяц после имплантации исследуемых образцов были получены следующие выводы: отсутствие сепсиса и выживание крыс свидетельствуют о том, что стерилизация материалов прошла успешно и сами материалы не являются патогенными. Вокруг образцов скаффолдов из PLGA отсутствовала соединительнотканная капсула и были обнаружены сосуды, что демонстрирует высокий потенциал к ангиогенезу, однако наблюдалось изменение формы и деформация образца, что является негативным фактором для одного месяца наблюдения. Скаффолд из КМЦ оказался образцом, максимально деградировавшим уже к 1 месяцу наблюдений.

Заключение. 3D-биорезорбируемые скаффолды являются перспективным инструментом реконструкции молочной железы, объединяя достижения тканевой инженерии и аддитивных технологий. Конструкции из биосовместимых полимеров обеспечивают поддержку регенерации тканей и способствуют восстановлению анатомической формы. Работа была выполнена в рамках государственного задания «Разработка 3D -биорезорбируемого скаффолда для реконструкции молочной железы» №125050605838-9.

РОЛЬ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ СТРЕССА ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В МАКРОФАГАХ

Багери Екта М.¹, Елизова Н.В.¹, Антонов С.А.¹, Сухоруков В.Н.¹

*¹Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына
Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия,
morfolhum@mail.ru, ms.bvgheri@gmail.com*

THE ROLE OF ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS SIGNALING PATHWAYS IN THE REGULATION OF INFLAMMATORY RESPONSE AND LIPID METABOLISM IN MACROPHAGES

Bageri Ekta M.¹, Elizova N.V.¹, Antonov S.A.¹, Sukhorukov V.N.¹

¹*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia,*

morfolhum@mail.ru

Введение. Атеросклероз представляет собой многофакторное заболевание, ключевыми причинами которого являются накопление липидов в интиме крупных сосудов и хроническое воспаление. Накопление липидов в интиме происходит из-за чрезмерного накопления липидов из липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) макрофагами с последующим превращением их в пенные клетки. Более того, сами макрофаги задействованы в воспалительном процессе, активно секретируют в пространство интимы сосуда провоспалительные факторы, такие как интерлейкин-1-бета (ИЛ-1β), фактор некроза опухоли-альфа, ИЛ-6 и др. Механизмы, связывающие липидное накопление и воспаление в макрофагах, остаются недостаточно изученными. Данные процессы могут быть связаны между собой посредством эндоплазматического ретикулаума (ЭПР). Увеличение холестерина в мембране ЭПР, изменение концентрации кальция в ЭПР приводят к его стрессу (ЭПР стресс). Для устранения ЭПР стресса в эукариотических клетках существует группа внутриклеточных сигнальных путей под общим названием «реакция несвернутых белков» (РНБ). Центральным регулятором РНБ является шаперон GRP78 (BiP), взаимодействующий с тремя основными сенсорами — PERK, IRE1 и ATF6. Дисфункция этих сигнальных путей ассоциируется с провоспалительным фенотипом макрофагов и внутриклеточной аккумуляцией липидов, что делает их перспективными мишенями для изучения атерогенеза.

Цель исследования. Определить роль IRE1a, PERK, и ATF6 в регуляции провоспалительного ответа и внутриклеточного накопления холестерина в клеточной линии THP-1.

Материалы и методы. В исследовании использовали клетки THP-1 и линии с CRISPR/Cas9-индуцированным нокаутом генов IRE1a (IRE1aKO), PERK(PERKKO) и ATF6(ATF6KO). Провоспалительный ответ оценивали по уровням экспрессии IL-1β, IL-6 и TNF-α методом ПЦР в реальном времени и ИФА после 24-часовой стимуляции липополисахаридом (ЛПС). Для анализа липидного обмена клетки инкубировали с ЛПНП, полученных от пациентов с подтверждённым атеросклерозом, в течение 24 часов, после чего оценивали внутриклеточное накопление холестерина.

Результаты и обсуждение. Во всех нокаутных линиях наблюдалось достоверное снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) по сравнению с контрольными клетками. Методом ИФА также подтвердили снижение секреции цитокинов в моноцитах нокаутных линий по сравнению с контрольной группой. Это указывает на возможном участие генов РНБ в реализации провоспалительного ответа макрофагов. При 24-часовой инкубации с ЛППП контрольные клетки ТНР-1, в отличие от клеток с нокаутом IRE1a, PERK и ATF6, накапливали внутриклеточный холестерин. Полученные данные подтверждают, что РНБ-сигнальные пути являются обязательным звеном в регуляции как воспаления, так и липидного дисбаланса, тесно связанных между собой при атерогенезе.

Заключение. Активация ЭПР стресса через РНБ может способствовать формированию провоспалительного фенотипа и накоплению холестерина в макрофагах. Это подчёркивает важную роль ЭПР-стресса в атерогенезе и определяет РНБ-сигнальные пути как перспективные терапевтические мишени для противовоспалительной и антиатерогенной терапии.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА СЕРОЗНОЙ КАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКОВ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Бадлаева А.С.^{1,2}, Асатурова А.В.^{1,2}, Трегубова А.В.¹, Рогожина А.С.¹, Лысова Н.Л.²

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, alinamagnaeva03@gmail.com;

²ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF RECURRENCE IN LOW-GRADE SEROUS OVARIAN CARCINOMA

Badlaeva A.S.^{1,2}, Asaturova A.V.^{1,2}, Tregubova A.V.¹, Rogozhina A.S.¹, Lysova N.L.²

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, alinamagnaeva03@gmail.com;

²Pirogov Russian National Research Medical University

Введение. Серозная карцинома яичников низкой степени злокачественности – редкая опухоль, характеризующаяся индолентным течением, длительной выживаемостью и

относительной устойчивостью к химиотерапии. В настоящее время факторы, влияющие на клиническое течение и исход, остаются малоизученными, однако существуют немногочисленные данные о влиянии различных паттернов деструктивной инвазии и десмоплазии на прогноз заболевания. Целью настоящего исследования явилось определение взаимосвязи паттернов инвазии, а также десмоплазии стромы с безрецидивной выживаемостью больных с серозной карциномой низкой степени злокачественности.

Материалы и методы. В исследование был включен операционный материал серозных карцином яичника низкой степени злокачественности, полученных от 26 больных в возрасте от 30 до 83 лет. Данные по безрецидивной выживаемости были получены для всех пациентов. Период наблюдения в общей группе составил 5-342 месяца. Все микропрепараты были просмотрены 2 гинекологическими патологоанатомами для выявления макропапиллярного и микропапиллярного паттерна инвазии, а также наличия в опухоли десмопластической реакции стромы. Статистическая обработка результатов выполнялась с применением программы GraphPad Prism 9.3.1 и StatTech 4.8.8.

Результаты и обсуждение. При сопоставлении клинико-морфологических характеристик выявлено, что при макропапиллярном паттерне инвазии продвинутые стадии по FIGO были обнаружены в 89,5% случаев. Карциномы с микропапиллярным паттерном инвазии и/или десмоплазией имели стадию по FIGO > I в 100% случаев. Наиболее распространенным паттерном инвазии данного типа рака яичников был макропапиллярный вариант (73,1%). Микропапиллярный паттерн встречался лишь в 15,4%. Десмопластическая реакция стромы была выявлена в 4 образцах карцином. При анализе полученных результатов также было показано, что макропапиллярный и микропапиллярный паттерны не встречались одновременно, что согласуется с результатами аналогичного исследования (Hollis et al., 2023), где типы инвазии были преимущественно взаимоисключающими. Десмоплазия была выявлена в равной пропорции при обоих паттернах инвазии карцином. При анализе безрецидивной выживаемости у 3 из 19 пациентов в группе с макропапиллярным паттерном инвазии, у 3 из 4 пациентов с микропапиллярным паттерном инвазии и у всех 4 пациентов в группе с десмоплазией стромы был обнаружен рецидив опухоли. Согласно проведенному анализу безрецидивной выживаемости, статистически значимые различия в частоте рецидивов были выявлены при наличии в опухоли микропапиллярного паттерна инвазии ($p=0,03$) и десмоплазии ($p=0,001$),

в то время как макропапиллярный паттерн инвазии не продемонстрировал статистически значимой связи с возникновением рецидива.

Заключение. В ходе данного исследования была выявлена связь между определенными морфологическими особенностями и клиническим течением серозной карциномы яичников низкой степени злокачественности. Результаты исследования демонстрируют, что микропапиллярный паттерн инвазии и десмопластическая реакция стромы являются значимыми факторами риска рецидива. Это подчеркивает ключевую роль гистологического анализа в определении прогноза заболевания.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИМУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕГКИХ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Быкова Д.В.¹, Карягина В.Е.^{2,3}, Ельчанинов А.В.¹

¹*НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, info@med.ru*

²*НИИ молекулярной и клеточной медицины ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", Москва, rudn@rudn.ru*

³*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Москва, info@oparina4.ru*

EFFECT OF SPLENECTOMY ON THE POPULATION OF ENDOTHELIAL CELLS OF SIUSOID CAPILLARIES IN A MODEL OF MOUSE LIVER REGENERATION

Bykova D.V.¹, Karyagina V.E.^{2,3}, Elchaninov A.V.¹

1 Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", 3 Tsurupa Street, 117418 Moscow

2 Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 6 Miklukho-Maklaya Street, Moscow

3 Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Moscow

Введение. Печень выполняет множество функций в организме млекопитающих. Резекция печени и последующая ее регенерация неизбежно сказывается на состоянии других органов, входящих в функциональную систему выделения, прежде всего, легких и почек. Это подтверждается наличием, так называемого гепаторенального синдрома. Кроме того, у пациентов после резекции печени часто развивается пневмония. Вероятно, клеточными типами, через которые осуществляется взаимосвязь регенерирующей печени и других органов являются макрофаги. Однако данный вопрос изучен недостаточно. Цель исследования: представить морфологическую характеристику легких и охарактеризовать популяцию макрофагов легких после 70% резекции печени в эксперименте.

Материалы и методы. В качестве модели исследования были взяты самцы мыши C57Bl/6 (n=24). Животным выполняли 70% резекции печени, из эксперимента животных выводили через 1,3 и 7 суток после операции. В качестве контроля использовали интактных животных (n=6). У животных, выведенных из эксперимента, извлекали легкие. Часть легких фиксировали 10% забуференным формалином, и подвергали стандартной гистологической обработке: заливали в парафин, готовили гистологические срезы толщиной 5-6 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Фрагменты легких замораживали в жидком азоте, далее использовали для иммуногистохимического исследования, а также для исследования концентрации белков методом вестерн-блоттинга. Статистический анализ полученных данных проведен при помощи программного пакета SigmaStat 3.5 (Systat Software, Inc.).

Результаты и обсуждение. При анализе гистологических срезов легких каких-либо патологических изменений не выявлено. На всех сроках после резекции печени паренхима легких представлены альвеолами и внутрилегочными воздухоносными путями. Стенка альвеол тонкая. Из воздухоносных путей наиболее часто встречаются бронхи малого калибра, терминальные бронхиолы. Воспалительная инфильтрация отсутствует. Слизистая оболочка бронхов малого калибра выстлана однослойным кубическим двурядным эпителием, слизистая имеет складчатый рельеф. Терминальные бронхиолы выстланы однослойным однорядным эпителием, рельеф без складок.

При исследовании популяции макрофагов в легких, установлено, что число CD68+ макрофагов статистически значимо снижается через 7 суток после резекции печени. При этом с помощью вестерн-блота установлено, что количество белка CD68 значимо ниже в

легких оперированных животных по сравнению с контролем на всех сроках исследования ($p < 0,05$). Учитывая роль CD68 в эндоцитозе, можно предположить, что данная функция у макрофагов после резекции печени подавлена. Однако противовоспалительная функция активизирована, о чем свидетельствует увеличение белка, обеспечивающего связывание и утилизацию провоспалительных цитокинов, CD206 в легких через 1 сутки после резекции печени ($p < 0,05$). Количество белка CD86 и CD163 не изменялось значимо.

Заключение. Установлено, что 70% резекция печени у мышей не приводит к выраженным изменениям в строении легких. Однако обнаружено влияние резекции печени на активность популяции макрофагов: снижение активности эндоцитоза в них, увеличение противовоспалительной активности.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФ № 25–24-00040

ИЗМЕНЕНИЯ РЕГУЛЯТОРОВ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ В НЕЙРОНАХ КОРКОВЫХ И ЯДЕРНЫХ СТРУКТУР ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Вельц О.В.^{1,2}, Баранич Т.И.^{1,2}, Воронков Д.Н.¹, Щербак Е.В.³, Ануфриев П.Л.¹,
Сухоруков В.С.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва, welzolg@mail.ru

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),
Москва

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская
клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова»

CHANGES IN MITOCHONDRIAL DYNAMICS REGULATORS IN NEURONS OF CORTICAL AND NUCLEAR STRUCTURES IN ALZHEIMER'S DISEASE

Velts O.V.^{1,2}, Baranich T.I.^{1,2}, Voronkov D.N.¹, Shcherbak E.V.³, Anufriev P.L.¹,
Sukhorukov V.S.^{1,2}

¹ Center of Neurology and Neurosciences, Moscow welzolg@mail.ru

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ The City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov

Введение. Болезнь Альцгеймера (БА) – многофакторное нейродегенеративное заболевание, которое чаще всего поражает людей старше 65 лет. Ее важный аспект – гетерогенность, заключающаяся в наличии как различных генетических, морфологических и клинических подтипов, так и неоднородного повреждения различных областей мозга и их зон даже при одной стадии БА. Поражение различных участков мезокортекса, неокортекса и подкорковых ядерных центров варьибельно, часто неравномерно, и выражается в различном нейрональном повреждении, существенным звеном патогенеза которого является изменение митохондрий и, в частности, процессов митохондриальной динамики. Митохондриальная динамика – сложный процесс, заключающийся в изменении морфологии этих органелл путем их деления или слияния в зависимости от физиологических условий и метаболических потребностей нейрона. Данные литературы об изменении митохондриальной динамики в различных областях головного мозга человека при БА противоречивы и требуют дальнейшего уточнения.

Цель работы: оценить распределение маркеров митохондриальной динамики в нейронах при спорадической БА в участках мезокортекса, неокортекса и в подкорковых ядерных центрах.

Материалы и методы. Объектом исследования стал аутопсийный материал головного мозга умерших больных с БА (5 пациентов, в возрасте 75 лет и старше) и аналогичный материал пациентов без БА пожилого возраста (5 пациентов в возрасте 75 лет и старше). Нами было проведено иммуногистохимическое исследование белков митохондриальной динамики, регулирующих слияние (Mfn-2, Opa-1) и деление (Ddp-1) митохондрий. Оценивалась интенсивность окраски сохранных нейронов с помощью программы Leica Qwin в следующих зонах: базальные ядра – головка хвостатого ядра, 3 и 5 слои передней поясной извилины (мезокортекс, Поле 24 по Бродману) и 2,3,4 и 5 слои нижней теменной доли (неокортекс, Поле 40 по Бродману). Статистическая обработка проведена в программе GraphPad Prism с использованием метода Anova.

Результаты. В передней поясной извилине при БА в 3 и в 5 слое наблюдается увеличение уровней Ddp-1, Mfn-2 и снижение количества Opa-1 по сравнению с группой физиологического старения. Такие же изменения обнаружены в 2 и 4 слоях нижней теменной доли, а также в базальных ядрах, что может свидетельствовать об общем характере изменения процессов митохондриальной динамики при БА.

Несколько иной характер изменения митохондриальной динамики при БА был обнаружен в 3 и 5 слоях нижней теменной доли: в обоих слоях наблюдалось повышение количества маркера Dcp-1 при отсутствии изменения количества маркера Mfn-2, в 5 слое было обнаружено повышение количества маркера Ора-1, в то время как в 3 слое количество этого маркера не изменялось. Полученные результаты могут свидетельствовать о более гетерогенном характере изменения процесса слияния митохондрий в 3 и 5 слоях нижней теменной доли.

Заключение. Проведенное исследование выявило существенные изменения митохондриальной динамики в головном мозге при БА. Наиболее распространенным вариантом при этом являлось увеличение уровней маркеров Dcp-1, Mfn-2 и снижение количества Ора-1 по сравнению с аналогичными показателями при физиологическом старении. Другой вариант (в 3 и 5 слоях нижней теменной доли) представлял собой увеличение уровня Dcp-1 фоне повышения концентрации Ора-1 (5 слой) или при неизменной концентрации Ора-1 (3 слой). Полученные результаты актуализируют дальнейший анализ соответствующих показателей при БА, в том числе в целях изучения перспектив разработки новых методов терапии с использованием модуляторов митохондриальной динамики.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЛЕРАНТНОСТИ К ЛИПОПОЛИСАХАРИДУ КЛЕТОК СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

***Верхова С.С.^{4,2}, Никифоров Н.Г.^{1,3}, Журавлев А.Д.¹, Маркин А.М.², Пудова Е.А.⁴,
Снежкина А.В.⁴, Кудрявцева А.В.⁴, Омельченко А.В.¹, Орехов А.Н.¹***

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
Москва, Россия, verхова.svetlana@gmail.com

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
Москва, Россия

³ФГБУН «Институт биологии гена Российской академии наук», Москва, Россия

⁴ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии
наук», Москва, Россия

CHARACTERISTICS OF TOLERANCE TO LIPOPOLYSACCHARIDE OF VASCULAR WALL CELLS

Verkhova S.S.^{1,2}, Nikiforov N.G.^{1,3}, Zhuravlev A.D.¹, Markin A.M.², Pudova .⁴, E.A. Snezhkina A.V.⁴, Kudryavtseva A.V.⁴, Omelchenko A.V. Orekhov A.N.¹.

¹*Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology", Moscow, Russia*

²*Federal State Budgetary Scientific Institution "Academician B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery", Moscow, Russia*

³*Federal State Budgetary Institution of Science "Institute of Gene Biology of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russia*

⁴*Federal State Budgetary Institution of Science "V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russia*

Введение. Атеросклероз — хроническое воспалительное заболевание артерий, в патогенезе которого участвуют моноциты, макрофаги и клетки сосудистой стенки (эндотелиальные, гладкомышечные, фибробласты и другие). Они формируют микросреду бляшки, где врождённый иммунный ответ многократно активируется TLR4-лигандами, включая липополисахарид (ЛПС). Повторная стимуляция ЛПС может вызывать толерантность — ослабление провоспалительного ответа для ограничения повреждения. Степень и механизмы толерантности различаются между клеточными типами, что может влиять на сохранение хронического воспаления в бляшке. Цель исследования — сравнить профили толерантности к ЛПС у моноцитов и немонацитарных клеток сосудистой стенки.

Материалы и методы. Первичные моноциты, линию THP-1, гладкомышечные SMC из интимы аорты, эндотелиальные EA.hy926 и фибробласты hTERT977 стимулировали ЛПС (1 мкг/мл) однократно или двукратно. Толерантность оценивали по секреции цитокинов (ИФА) и результатам транскриптомного анализа.

Результаты и обсуждение. Первичные моноциты проявляли устойчивую толерантность, снижая секрецию TNF α , IL6, IL8, IL10 и CCL2. Транскрипционный анализ выявил у моноцитов активацию путей противовоспалительной регуляции (Glucocorticoid Receptor), выживания (JAK-STAT, HGF/ПКС, cAMP) и митохондриального апоптоза. THP1 проявляли нетолерантный ответ по секреции большинства цитокинов (IL6, IL8, IL10 и CCL2), при этом на уровне мРНК наблюдалось гиперреактивное состояние, выраженное активацией провоспалительных путей (Interferon Gamma-Alpha, TNF- α /NF- κ B). SMC были

способны секретировать IL6, IL8 и CCL2 и приобретали толерантность по их секреции. При этом активировался путь, связанный с выживанием и ремоделированием сосудов (Akt Signaling Pathway Aggregation and Neurodegeneration). hTERT977 были способны секретировать IL6, IL8 и CCL2, но приобретали толерантность только по секреции IL6. На уровне мРНК наблюдалась активация сигнальных путей, регулирующих полимеризацию актинового цитоскелета клеточную адгезию, опсонизацию и сборку межклеточных контактов. EA.hy926 были способны секретировать только хемокины IL8 и CCL2 и не приобретали толерантность по их секреции. Это сопровождалось активацией путей повреждения ДНК, апоптоза, перестройки цитоскелета, адгезии и пролиферации.

Выводы. Можно предположить, что в атеросклеротической бляшке разные клеточные популяции по-разному реагируют на повторные стимулы ЛПС-подобной природы. Моноциты эффективно снижают провоспалительную активность, клетки сосудистой стенки (SMC и фибробласты) поддерживают "фон" провоспалительных сигналов. Тогда как эндотелиальные клетки сохраняют высокую активность, привлекая иммунные клетки в очаг воспаления. Эта асинхронность в механизмах толерантности может быть одним из факторов хронизации воспаления в атеросклеротических поражениях.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 22-15-00273-П.

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ РЕТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Веселкова А.Ю.¹, Норжилова Э.Э.², Лищук С.В.¹, Дубова Е.А.¹

¹ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, veselkovaaa@gmail.com

²ГБУЗ "Приморское краевое патологоанатомическое бюро", Владивосток

UNFAVORABLE OUTCOMES FOLLOWING LIVER RETRANSPLANTATION

Veselkova A.Yu. ¹, Norzhilova E.E. ², Lishchuk S.V. ¹, Dubova E.A. ¹

¹ [FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, veselkovaaa@gmail.com](mailto:veselkovaaa@gmail.com)

² *Primorsky Krai Pathological Anatomy Bureau, Vladivostok*

Введение. Трансплантация печени (ТП) является наиболее эффективным методом лечения пациентов с терминальными заболеваниями печени. В России частота повторных трансплантаций составляет 5-15% от общего числа операций (Корнилов М.Н. и др., 2015). Несмотря на достижения в трансплантологии, показатели послеоперационной выживаемости после ретрансплантации печени (реТП) значительно ниже, чем после первичной трансплантации, и составляют около 60% в течение первого года (Rana A. et al., 2014). Анализ летальных исходов позволяет выявить ключевые факторы риска и направить усилия на улучшение результатов.

Цель исследования: оценить причины смерти пациентов после ретрансплантаций печени.

Материалы и методы. В исследование было включено 10 пациентов (4 женщин и 6 мужчин), перенесших ретрансплантацию печени (реТП) в ФМБЦ Бурназяна за период с 2012 года по 2023 года. Средний возраст пациентов на момент смерти составил 36.1 ± 12.7 лет (диапазон: 20–58 лет). Причиной первичной трансплантации печени у 50% пациентов явились аутоиммунные заболевания печени – первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и первичный билиарный цирроз (ПБЦ), у 40% пациентов - цирроз печени различной этиологии, у 1 пациента – этиология неизвестна (трансплантация выполнена в стороннем учреждении). У 90% пациентов первичная трансплантация выполнена от живого донора с использованием правой доли, у 1 пациента – данные о доноре и типе трансплантата отсутствуют.

Результаты и обсуждение.

Показаниями к ретрансплантации печени в 50% случаев стали различные инфекционно-ишемические поражения билиарного тракта, развившиеся в первичном трансплантате, в

частности, острый гнойный холангит и холангиогенные абсцессы. У 20% пациентов показанием к реТП явился тромбоз печеночной артерии, являющийся неотложным состоянием, быстро приводящим к ишемии и некрозу трансплантата. В одном наблюдении реТП была связана с острым клеточным отторжением и возвратом исходного заболевания (ПБЦ). Четверым (40%) пациентам реТП выполнена от живого донора, во всех остальных наблюдениях - от посмертного донора с использованием цельной печени.

Срок между первичной ТП и реТП варьировал от нескольких дней до нескольких лет. У 4 пациентов реТП была выполнена в ургентном порядке. Минимальный период между ТП и реТП составил 16 дней (при тромбозе печеночной артерии трансплантата), максимальный – более 5 лет. Объем интраоперационной кровопотери при выполнении реТП в среднем составил 6383 мл, что также является независимым прогностическим фактором. Максимальная продолжительность жизни после реТП составила 32 дня, минимальная – 2 дня.

Ключевыми морфологическими изменениями, наблюдавшимися в удаленном первичном печеночном трансплантате, были: некрозы различной степени выраженности, жировая дистрофия, холестаза, гнойное воспаление.

Непосредственной причиной смерти после реТП у 4 пациентов (40%) явился септический шок, у 2 пациентов (20%) - постгеморрагический шок, у 2 пациентов (20%) - острая сердечно-сосудистая и легочно-сердечная недостаточность.

Заключение. Повторная трансплантация печени остается высокорискованным вмешательством с неблагоприятным прогнозом. Наиболее частыми причинами смерти пациентов после ретрансплантации печени являются осложнения инфекционного генеза, несмотря на продвинутое хирургические тактики, профилактическую антибиотикотерапию и стратегии по инфекционному контролю. Большая часть этих осложнений (в 40% наблюдений) развивается еще в первичном трансплантате. На неблагоприятный исход повторного оперативного вмешательства также влияет высокий объем интраоперационной кровопотери, запускающий каскад гипоперфузии органов и тканей, способствующий развитию полиорганной недостаточности. Улучшение результатов реТП требует мультидисциплинарного подхода, направленного на совершенствование хирургической техники для предотвращения первичных осложнений, разработки четких алгоритмов ранней диагностики несостоятельности трансплантата и

агрессивной протокольной терапии сепсиса и коагулопатии в периоперационном периоде.

**ВОЗРАСТНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕКЦИИ
МУТАЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ, ПРИ
ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ**

Виноградов А.В.^{1,2}, Сазонов С.В.^{2,3}

¹ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия,
vinogradov-av@ya.ru

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург,
Россия

³ГАОУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Россия

**AGE AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF DETECTION OF MUTATIONS
ASSOCIATED WITH A FAVORABLE PROGNOSIS IN ACUTE MYELOID
LEUKEMIA**

Vinogradov A.V.^{1,2}, Sazonov S.V.^{2,3}

¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital N1, Ekaterinburg, Russia, *vinogradov-av@ya.ru*

²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³Institute of medical cell technologies, Ekaterinburg, Russia

Введение. Несмотря на разработку новых диагностических и лечебных подходов для острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) взрослых, общая 5-летняя выживаемость пациентов остается низкой даже при применении современных лекарственных схем и трансплантации костного мозга, а у больных пожилого и старческого возраста не превышает 15%.

Цель исследования: определить возрастные и морфологические особенности выявления мутаций, ассоциированных с благоприятным прогнозом, при ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 170 взрослых больных ОМЛ, проходивших лечение в Свердловском областном гематологическом центре в период с 2020 по 2024 гг., средний возраст составил 57,5 лет. Пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом из исследования исключались. Верификация диагноза лейкоза включала цитологическое, цитохимическое исследования периферической крови и костного мозга, иммунофенотипирование, цитогенетический и молекулярно-генетический анализ, в т.ч. детекцию хромосомных аномалий inv(16) и t(8;21), ассоциированных с благоприятным

прогнозом, методом полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение. В исследуемой выборке было 75 пациентов (44,1%) в возрасте моложе 60 лет, 95 (55,9%) – в возрасте 60 лет и старше. Среди морфологических подтипов по FAB-классификации преобладал вариант М2, выявленный в 86 случаях (50,6%). Реже встречались морфологические варианты М1 (n=35, 20,6%) и М4 по FAB (n=27, 15,9%), прочие – в единичных случаях (всего - 22, 12,9%).

Хромосомные аномалии inv (16) и t (8;21), ассоциированные с благоприятным прогнозом, определены в 12 биообразцах (7,1%) при морфологических вариантах М1 (n=1), М2 (n=8), и М4 по FAB (n=3). При этом, инверсия inv (16) была выявлена только при морфологическом варианте М4, в то время как транслокация t (8;21) при морфологических вариантах М1 и М2 по FAB.

Средний возраст пациентов с хромосомными аномалиями inv (16) и t (8;21), ассоциированными с благоприятным прогнозом ОМЛ, составил 48,6 лет, что статистически значимо отличалось от показателя по выборке в целом. Ожидаемо, частота детекции хромосомных мутаций inv (16) и t(8;21) среди пациентов в возрасте моложе 60 лет составила 12,0% (n=9), а в группе больных пожилого и старческого возраста – только лишь 3,2% (n=3). Это подтверждает наличие наряду с фенотипической кластеризацией еще и возрастной динамики мутаций, ассоциированных с благоприятным прогнозом ОМЛ.

Заключение. Выявлены морфологические и возрастные закономерности кластеризации взрослых больных ОМЛ с хромосомными мутациями inv (16) и t (8;21), ассоциированными с благоприятным прогнозом, которые необходимо учитывать при организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «онкогематология».

КРИТЕРИИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Волкова Л.В.¹

НОЧУ ВО Московский университет "Синергия», медицинский факультет,

volkovalr16@gmail.com

CRITERIA FOR MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF CHRONIC ENDOMETRITIS

Volkova L.V.¹

Non-state private educational institution of higher education «Moscow University "Synergy",

Faculty of Medicine, volkovalr16@gmail.com

Введение. Хронический эндометрит (ХЭ) нередко протекает бессимптомно и является актуальной проблемой для женщин в репродуктивном возрасте, заболевание часто встречается при женском бесплодии, невынашивании беременности, неудачных попытках ЭКО. В настоящее время золотым стандартом для диагностики ХЭ является гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия с использованием антител к CD138 для выявления плазматических клеток. Тем не менее, общепринятые критерии иммуногистохимической диагностики ХЭ отсутствуют, проводится поиск новых биомаркеров данной патологии (Волкова Л.В., 2024; Klimaszyk K. et al., 2023).

Цель работы. Оценить особенности комплексного гистологического и иммуногистохимического исследования с использованием маркеров CD3 и CD79-альфа в различных структурных компонентах эндометрия у женщин с хроническим эндометритом.

Материалы и методы. Пайпель-биоптаты эндометрия, полученные преимущественно на 9-10 дни менструального цикла (МЦ) у 50 пациенток Калининградской области, исследованы в лаборатории иммуногистохимической и патологоанатомической диагностики БФУ им. И.Канта за период 2016–2021 гг. Оценивали возрастную структуру, данные анамнеза, присутствие гистологических и иммуногистохимических признаков ХЭ. После проводки в гистопротессоре Leica ASP200 изготавливали парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое окрашивание выполнено на аппарате Bond-MaX с использованием антител к антигенам CD3(LN 10) и CD79-альфа(11E3) Bond RTU. Проведена оценка состояния железистого и стромального компонентов эндометрия, наличия клеточных инфильтратов в люминальном эпителии, субэпителиально, в строме и

перигландулярно с учетом их объема и клеточного состава, выявляли присутствие CD3+ Т-клеток и CD79-альфа+ В-лимфоцитов и плазматических клеток, наличие признаков фиброза в ткани, формирования картины типа «водоворота» вокруг маточных желез, изменения состояния сосудов эндометрия. Статистический анализ проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.

Результаты и обсуждение. Средний возраст женщин составил 33 года, продолжительность МЦ – $28,7 \pm 1,93$ дня, длительность МЦ – $4,9$ дня $\pm 1,02$ дня. У многих пациенток имел место отягощенный акушерско-гинекологический анамнез – невынашивание беременности, выкидыши, аборт, неразвивающиеся беременности, неудачные попытки ЭКО, полипы эндометрия, инфекционно-воспалительные процессы, эрозия шейки матки и др., а также экстрагенитальные болезни - патология щитовидной железы, молочных желез и др. У 50% женщин в возрасте до 33 лет диагностирован ХЭ, эффективными критериями его диагностики в ограниченном объеме материала в большинстве наблюдений были признаки фиброза, наличие лимфоидных инфильтратов в эндометрии, CD3+ Т-клеток, CD79-альфа+ В-лимфоцитов и плазматических клеток. 82% образцов соответствовали средней стадии пролиферации, фиброз стромы диагностирован в 90%, во всех случаях при гистологическом исследовании выявлены стромальная лимфоидная инфильтрация, интраэпителиальные (35,5%), субэпителиальные (33,3%) и перигландулярные (15,5%) инфильтраты. При иммуногистохимическом исследовании в эндометрии во всех наблюдениях имела место инфильтрация CD3+ Т-лимфоцитами: стромальная (100%), интраэпителиальная (34%), субэпителиальная (36%), перигландулярная (20%). CD3+ Т-лимфоциты встречались в виде одиночных клеток, мелких и средних групп, иногда - в виде достаточно крупных лимфоидных скоплений. CD79-альфа+ В-клетки и плазмоциты выявлены только у 24 пациенток (53,3%), чаще всего были единичными, иногда встречались их малочисленные группы, редко – относительно крупные скопления.

Заключение. Результаты свидетельствуют об эффективности верификации CD3+ Т-лимфоцитов в различных структурах эндометрия при ХЭ, в то время как CD79-альфа+ популяция В-клеток и плазматических клеток выявляется значительно реже, чаще всего в виде единичных клеток или малочисленных групп. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к антигенам CD3(LN 10) и CD79-альфа(11E3) является

информативным методом для верификации в эндометрии Т-лимфоцитов, В-клеток и плазмочитов, для оценки степени активности воспалительного процесса. При диагностике ХЭ можно рекомендовать учитывать выраженность и различную локализацию инфильтратов – стромальную, интраэпителиальную, субэпителиальную и перигландулярную. Данные подтверждают справедливость заключения К. Klimaszyk et al. (2023) о том, что многие аспекты этиопатогенеза ХЭ до настоящего времени недостаточно изучены, а стандарты морфологической диагностики требуют дальнейших исследований.

СЛУЧАЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДОЧНОГО ТИПА, РАЗВИВШЕЙСЯ В ЭНДОМЕТРИАЛЬНОМ ПОЛИПЕ

Воробьев Р.В.¹, Закурдаев Е.И.¹, Чижиков Н.П.¹

*¹Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина, Москва,
Россия, rvvorobev@gmail.com*

A CASE OF GASTRIC TYPE ADENOCARCINOMA IN AN ENDOMETRIAL POLYP

Vorobyov R.V.¹, Zakurdaev E.I.¹, Chizhikov N.P.¹

Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia

Введение. Аденокарциномы шейки матки являются весьма распространенными опухолями, но они бывают разных гистотипов, часть из которых можно никогда и не встретить в рутинной практике. Одним из самых редких типов опухолей является аденокарцинома желудочного типа - всего лишь в 1-2% случаев. Столкнувшись с подобной опухолью в теле матки, конечно, следует думать о метастазе, но не всегда он им оказывается.

Материалы и методы. Исследован случай полипа эндометрия с участком роста аденокарциномы с неоднозначным фенотипом с помощью морфологического и иммуногистохимического методов исследования.

Результаты. Опухоль была представлена тубулярными и крибриформными структурами из столбчатых клеток с шапочками муцина и базальными круглыми ядрами с минимальным полиморфизмом, редкими митозами. Десмопластическая реакция опухолевой стромы отсутствовала.

При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессировали CK7, MUC6, рецепторы эстрогена и прогестерона. Реакция опухолевых клеток с p16 расценена

отрицательной. Также опухолевые клетки не экспрессировали CDX2, TTF1, GATA3 и WT1. Опухоль имела дикий тип экспрессии p53. Раковые клетки отличались низкой пролиферативной активностью - Ki67 около 2-3%.

Иммуноморфологическая картина указывала на аденокарциному желудочного типа, но вот ее характер развития, первичный или метастатический, еще требовалось уточнить.

Клинико-инструментальных признаков онкопатологии шейки матки не было выявлено. Соскоб шейки матки тоже оказался негативным на злокачественность. Клетки опухоли экспрессировали рецепторы эстрогена и прогестерона, что редко наблюдается при аденокарциномах шейки матки.

Выводы. С учетом клинических данных, морфологической и иммуногистохимической картины, аденокарцинома, развившаяся в полипе эндометрия, по всей видимости является первичной и имеет желудочный фенотип, что является казуистической редкостью.

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ В УСЛОВИЯХ ЛЕЧЕНИЯ КОМБИНАЦИЕЙ СУЛЬФАСАЛАЗИНА И ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗОЙ

Воронцова Е.С., Чэн Ц., Чернова Т.Г., Надеев А.П., Мадонов П.Г., Ершов К.И.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава

России, Новосибирск

CELLULAR COMPOSITION OF THE INFLAMMATORY INFILTRATE IN EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS TREATED WITH A COMBINATION OF SULFASALAZINE AND IMMOBILIZED HYALURONIDASE

Vorontsova E.S., Cheng Ts., Chernova T.G., Nadeev A.P., Madonov P.G., Ershov K.I.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Введение. Язвенный колит (ЯК) - это хроническое воспалительное заболевание, поражающее прямую, сигмовидную, ободочную кишку. В патогенезе ЯК преимущественную значимость имеют Th2-зависимые реакции с участием IgM, IgG, а также активация клеток, участвующих в фагоцитозе, и увеличение продукции IL-8, TNF- α и др. цитокинов со свойствами хемоаттрактантов, стимулирующих поглотительную, киллинговую активности нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, что приводят к

повреждению дистальных отделов толстой кишки, деструкции кишечных крипт, гиперплазии бокаловидных клеток, язвообразованию в слизистой оболочке, фиброзу (Абдулаева С. О. и другие, 2013). Для лечения используются производные 5-аминосалициловой кислоты, в частности, сульфасалазин. В качестве альтернативного подхода в лечении интерес представляет иммобилизованная гиалуронидаза (ИГ). Гиалуронидаза в чистом виде малоэффективна из-за быстрой инактивации в организме и выраженной иммуногенности, но ее обработка методом иммобилизации изменяет ее свойства, приводя к заметному противовоспалительному и профибротическим эффектам (Мадонов П.Г. и другие, 2013).

Цель исследования. Изучить клеточный состав воспалительного инфильтрата при язвенном колите у мышей после лечения комбинацией сульфасалазина и ИГ.

Материалы и методы исследования. В эксперименте были использованы 60 2-х-месячных мышей-самок линии C57BL/6 массой 20-22 г. Мыши были разделены на 4 группы: 1-я группа контроля (n=15) – ЖК без лечения; 2-я группа (n=15) – лечение сульфасалазином 37 мг, 3 раза в неделю; 3-я группа (n=15) – лечение ИГ, 2 ЕД, 3 раза в неделю; 4-я группа (n=15) – лечение сульфасалазином и ИГ в той же дозировке. С 1 по 28 день мышам моделировали ЖК с помощью дексасульфата натрия (ДСН) (Чэн Ц. и другие, 2024). С 29 дня было начато лечение, которое проводилось в течение 6 недель. На 3-ю, 4-ю, 5-ю и 6-ю неделю лечения проведен подсчет состав клеток в воспалительном инфильтрате слизистой толстой кишки: подсчитывали долю лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, плазмочитов, эозинофилов. Достоверность различий средних величин проводили по критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На 28 день приема ДСН в слизистой толстой кишки отмечали глубокие язвенные дефекты до собственной пластинки, в собственной пластинке и подслизистом слое выраженную воспалительную инфильтрацию.

У мышей 4-й группы (лечение комбинацией сульфасалазина и ИГ) доля лимфоцитов в воспалительном инфильтрате через 5 недель лечения была меньше на 60% по сравнению с мышами 1-й группы (без лечения), а через 6 недель лечения - на 43%; доля макрофагов в воспалительном инфильтрате по сравнению с мышами 1-й группы через 5 недель лечения была меньше на 42%, через 6 недель лечения - на 81%; доля нейтрофилов по сравнению с мышами 1-й группы через 5 недель лечения была меньше на 58%, через 6 недель лечения -

на 96%; доля плазмочитов по сравнению с мышами 1-й группы через 5 недель лечения была меньше на 72%, через 6 недель - на 95%; доля эозинофилов по сравнению с мышами 1-й группы через 5 недель лечения было меньше на 68%, через 6 недель лечения - на 95%.

У мышей 3-й группы (лечение ИГ) по сравнению с мышами 1-й группы (без лечения) доля лимфоцитов через 5 и 6 недель лечения была больше на 20%. Доля макрофагов в воспалительном инфильтрате по сравнению с мышами 1-й группы была меньше на 67% через 5 недель лечения, на 52% - через 6 недель лечения. Доля нейтрофилов по сравнению с мышами 1-й группы через 5 и 6 недель лечения была меньше на 83%. Доля плазмочитов по сравнению с мышами 1-й группы была меньше на 80% через 5 недель лечения и на 76% - через 6 недель лечения. Доля эозинофилов в воспалительном инфильтрате по сравнению с мышами 1-й группы была меньше на 67% через 5 недель лечения и на 65% - через 6 недель.

У мышей 2-й группы (лечение сульфасазлазином) по сравнению с мышами 1-й группы (без лечения) доля лимфоцитов в воспалительном инфильтрате была больше через 5 и 6 недель лечения на 11%. Доля макрофагов снизилась по сравнению с мышами 1-й группы через 5 недель лечения на 39%, через 6 недель лечения - на 54%. Доля нейтрофилов по сравнению с мышами 1-й группы была меньше на 47% через 5 недель лечения, на 52% - через 6 недель лечения. Доля плазмочитов в воспалительном инфильтрате по сравнению с мышами 1-й группы снизилось через 5 недель лечения на 71%, через 6 недель лечения - на 76%. Доля эозинофилов по сравнению с мышами 1-й группы было меньше на 45% через 5 недель лечения, на 62% - через 6 недель лечения.

Выводы. При формировании экспериментального ЯК отмечаются типичные морфологические изменения в виде язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки и воспалительного инфильтрата. При лечении комбинацией сульфасалазина и ИГ снижается доля клеток воспалительного инфильтрата (лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, плазматических клеток и эозинофилов) по сравнению с мышами группы контроля, что приводило к восстановлению слизистой оболочки и клинической ремиссии.

**ВЛИЯНИЕ СПЛЕНЭКТОМИИ НА ПОПУЛЯЦИЮ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ
СИУСОИДНЫХ КАПИЛЛЯРОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РЕГЕНЕРАЦИИ
ПЕЧЕНИ МЫШИ**

Ганцова Е.А.^{1,2}, Вишнякова П.А.^{1,2,3}, Фатхудинов Т.Х.^{1,2,3}, Ельчанинов А.В.^{1,2,3}

¹НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, info@med.ru

²НИИ молекулярной и клеточной медицины ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", Москва, rudn@rudn.ru

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Москва, info@oparina4.ru

**EFFECT OF SPLENECTOMY ON THE POPULATION OF ENDOTHELIAL
CELLS OF SIUSOID CAPILLARIES IN A MODEL OF MOUSE LIVER
REGENERATION**

Gantsova E.A.^{1,2}, *Vishnyakova P.A.*^{1,2,3}, *Fatkhudinov T. Kh.*^{1,2,3}, *Elchaninov A.V.*^{1,2,3}

¹*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", 3 Tsurupa Street, 117418 Moscow*

²*Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 6 Miklukho-Maklaya Street, Moscow*

³*Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Moscow*

Введение. Спленэктомия изменяет иммунный гомеостаз и влияет на регенерацию печени. Эндотелиоциты синусоидных капилляров (ЭСК) играют ключевую роль в восстановлении тканей, обеспечивая сосудистую проницаемость, ангиогенез и иммунный ответ. Однако влияние удаления селезенки на иммунофенотип, жизненный цикл и транскриптом ЭСК в процессе регенерации остается не до конца изученным. Цель исследования: определить, как предварительная спленэктомия влияет на иммунофенотип ЭСК регенерирующей печени, их апоптоз и пролиферацию, транскрипционную активность ЭСК, а также на популяции печёночных лимфоцитов.

Материалы и методы. В качестве модели исследования были взяты мыши C57Bl/6, разделённые на группы с спленэктомией за 7 суток до 70% резекции печени и без

спленэктомии.

С помощью проточной цитометрии проводили определение VCAM-1 (CD106), VE-cadherin (CD144), CD31 (PECAM-1), CD49e ($\alpha 5$ -integrin); Ki67 для оценки клеточного цикла; аннексин V-пропидиевый тест для определения апоптоза, количественную оценку CD3+ и CD161+ клеток в печёночной ткани.

С помощью чипов Clariom S assay секвенировали РНК ЭСК интактной и регенерирующей печени спустя 1, 3 и 7 суток после резекции; анализ дифференциальной экспрессии и обогащения сигнальных путей (KEGG).

Результаты и обсуждение. Отсутствие селезёнки существенно модифицировало иммунный фенотип эндотелиальных синусоидальных клеток: у животных после спленэктомии на 1-й и 7-й сутки регенерации отмечалось значимое снижение доли VCAM-1+ клеток и уменьшение VE-cadherin+ популяции к 7 суткам, тогда как CD31+ клетки демонстрировали лишь тенденцию к снижению ($p=0,06$) и CD49e+ оставались без изменений, что вместе свидетельствует о снижении адгезивной способности и нарушении барьерной функции ЭСК при отсутствии селезёнки. При этом на 1-й день после резекции в группе спленэктомии регистрировали больше апоптотных ЭСК по сравнению с интактной группой, тогда как на 3-й и 7-й сутки апоптоз доминировал уже в группе без спленэктомии. Пролиферативная активность (Ki67+) была достоверно ниже лишь на 1-й день, после чего различия исчезали, что указывает на смещение временной динамики гибели и обновления ЭСК в отсутствие селезёнки.

Комплексный анализ транскриптома ЭСК выявил 694 дифференциально экспрессируемых гена в интактной печени, связанных с путями focal adhesion, PI3K-Akt-mTOR, apoptosis и chemokine signaling; к 1-м суткам регенерации число таких генов возросло до 1 086 с повышением Hgf и обогащением путей адгезии, хемо- и иммунорецепторов (B-, T- и Toll-like); на 3-й день обнаружили 437 генов, главные из которых — регуляторы клеточного цикла (Ccnb2, Ccna2) при сохранении изменений в адгезивных сигналах; а к 7-м суткам — 726 генов, вовлечённых в адгезию, клеточный цикл и хемокиновую сигнализацию. Спленэктомия этим самым значительно перестраивает генную регуляцию ЭСК, влияя на ключевые механизмы регенерации и иммуномодуляции. Параллельно в печени животных без селезёнки число CD3+ Т-лимфоцитов было существенно снижено на 3-й день после резекции, а CD161+ NK-клеток — значительно

меньше на 1-й и 7-й сутки, что подчёркивает роль селезёнки в нарастании Т- и НК-лимфоцитарного ответа в процессе печёночной регенерации.

Заключение. Предварительная спленэктомия модулирует иммунофенотип и транскрипционный профиль печёночных ЭСК, а также изменяет динамику их апоптоза, пролиферации и локальных лимфоцитарных популяций. Эти результаты подчёркивают важность селезёнки в координации сосудисто-иммунных механизмов при регенерации печени.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФ № 25–24-00040

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУЦИНОЗНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ АППЕНДИКСА

Giterman A.V., Dubova E.A., Lischuk S.V.

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ

ГНЦ ФМБЦ им.А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Fmbc@fmbamail.ru

MORPHOLOGICAL FEATURES OF MUCINOUS NEOPLASMS OF THE APPENDIX

Giterman A.V., Dubova E.A., Lischuk S.V.

Federal State Budgetary Institution " A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical

Center", Moscow, Russia

Введение. Муцинозные новообразования аппендикса, такие как муцинозная опухоль аппендикса низкого злокачественного потенциала (LAMN) и муцинозная опухоль аппендикса высокого злокачественного потенциала (HAMN), представляют собой редкие, но клинически значимые патологии. Эти опухоли, часто остаются недиагностированными на ранних стадиях из-за неспецифической симптоматики и прогрессируя приводят к развитию клинической картины псевдомиксомы брюшины — состоянию, связанному с диссеминацией муцина и клеток опухоли по брюшной полости.

Цель исследования: получить комплексное представление о патологии, сравнить клиническую, лучевую, макро- и микроскопическую картину заболевания для совершенствования диагностики.

Материалы и методы. Работа основана на комплексном морфологическом исследовании операционного материала от пациентов с муцинозными новообразованиями

аппендикса, находившихся на лечении в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна за период с 2017 по 2024 год. Всего было обследовано 16 пациентов, из них 9 женщин (56.25%) и 7 мужчин (43.75%), средний возраст пациентов составил 61 год (диапазон от 37 до 81). Были проанализированы и сопоставлены между собой результаты клинических, инструментальных и морфологических исследований. Для описания степени злокачественности метастазов опухоли в брюшину использовались критерии, описанные в 5-м издании классификации опухолей ВОЗ:

Grade 1 характерно наличие большого количества муцина, гиалинизированной или фиброзной стромы и различного количества low-grade слизистого эпителия. При этом эпителий расположен цепочками клеток и не демонстрирует никаких архитектурных излишеств.

Grade 2 характерно наличие десмопластической стромы, доля внеклеточного муцина снижается, а эпителий демонстрирует различные цитологические и архитектурные проявления дисплазии. Клетки расположены кластерами, в них обнаруживаются крибриформные железы и железы угловатой формы. Характерной чертой также является высокая клеточность опухоли, а также цитологическая атипия. Цитологическая атипия характеризуется клетками с увеличенными ядрами, анизонуклеозом, ядрами неправильной формы. В клетках заметны частые митотические фигуры.

Для метастазов grade 3 характерны все те же архитектурные особенности, что и для grade 2, однако цитологически определяются перстневидные клетки.

Результаты и обсуждение. Аппендикс был доставлен для гистологического исследования в 10 случаев, в остальных случаях аппендэктомия не производилась в нашем учреждении. В случае с HAMN червеобразный отросток не был исследован в нашем учреждении, мы имели дело с готовыми стеклопрепаратами биопсии брюшины. При макроскопическом исследовании в большинстве случаев размеры червеобразного отростка варьировали от нормальных до значительно увеличенных, часто наблюдалось утолщение стенки органа в диапазоне 10-25 мм, просвет аппендикса был заполнен слизистым содержимым. В исследованных случаях LAMN были обнаружены схожие цитологические и архитектурные характеристики. Клетки опухоли имели призматическую форму с базально расположенными ядрами, атипия была невыраженной. Во всех случаях в исследованном червеобразном отростке опухоль обладала экспансивным ростом. В стенке

червеобразного отростка обнаруживались отсутствие лимфоидной ткани, фиброз, кальцификация. У большинства (12 пациентов) наблюдались метастазы опухоли аппендикса в брюшину. Категории М и степени злокачественности метастазов имели следующее распределение: М1а -- бесклеточная слизь была обнаружена в 5/12 случаев = 41.67%, М1b G1 слизь с клетками low grade была обнаружена в 6/12 случаев = 50%, М1b G2 слизь с клетками HG была обнаружена в 1/12 = 8.33%, это случай HAMN.

Заключение. Таким образом, были изучены морфологические особенности муцинозных новообразований аппендикса у 16 пациентов, включая детальный анализ LAMN и HAMN, что позволило выявить ключевые морфологические и клинические особенности, согласующиеся с данными мировой литературы. Наши данные подтвердили, что LAMN характеризуются «экспансивным» типом роста без инвазии в стенку аппендикса, наличием «озёр слизи» и фиброза стенки, слабой/умеренной дисплазией эпителия. HAMN, напротив, демонстрировал высокую ядерную атипию и патологические митозы. В 75% случаев выявлена псевдомиксома брюшины, что выше среднемировых показателей (50–60%).

**СТРУКТУРНАЯ И УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
РЕТРОГРАДНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА ПОСЛЕ
МИННО-ВЗРЫВНОГО РАНЕНИЯ**

Гладышев Н.С., Овчинникова А.А., Захаров П.А., Чекмарева И.А., Деев Р.В.

*НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ "Российский научный
центр хирургии имени академика Б.В. Петровского"*

**STRUCTURAL AND ULTRASTRUCTURAL FEATURES OF RETROGRADE
DEGENERATION IN THE PERIPHERAL NERVE AFTER MINE BLAST INJURY**

Gladyshev N.S., Ovchinnikova A.A., Zakharov P.A., Chekmareva I.A., Deev R.V.

*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific
Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow*

Введение. Повреждение периферического нерва взрывным устройством запускает не только валлеровскую, но и ретроградную компоненту дегенерации, распространяющуюся проксимальнее уровня непосредственного воздействия. Структурная характеристика

центрального (проксимального) фрагмента нерва в ранние сроки позволяет выделить патоморфологический субстрат невропатии и несостоятельности культи после ПХО и ВХО.

Цель исследования. Охарактеризовать ранние структурные и ультраструктурные признаки ретроградной дегенерации центрального фрагмента нерва.

Материал и методы. Обсервационное исследование фрагментов большеберцового нерва, полученных при ПХО или ВХО через 1–3 суток на различном удалении от эпицентра (участок прилегания к дефекту, зона реактивной гиперемии, зона контузионно-коммоционного повреждения). Выполнены гистология и гистохимия, иммуногистохимия (CD68, CD3, CD31) с морфометрией по компартментам (интерфасцикулярный эпиневррий, периневррий, эндоневрий) и трансмиссионная электронная микроскопия. Уровень значимости различий в исследовании равен 0,05.

Результаты. Уже в 1–3-и сутки на удалении от зоны разрыва отмечаются мозаичный спазм артериол, отёк эндотелия по типу «шокового эндотелиоза», фибриновые и гиалиновые тромбы, воздушные, жировые, тканевые эмболы в сосудах эндо- и эпиневррия; под периневрием характерны полулунные кровоизлияния. Это выключает часть приточного и обменного звеньев из кровотока и формирует острый ишемический градиент, распространяющийся проксимальнее уровня дефекта. На световой микроскопии — расслоение периневррия, очагово-диффузная демиелинизация и ранний воспалительный ответ (преимущественно нейтрофильно-лимфоцитарный), с намечающимся увеличением доли CD68+ макрофагов; CD3+ Т-клетки встречаются реже, преимущественно периваскулярно; по CD31 выраженного неангиогенеза в этот срок нет. На трансмиссионной электронной микроскопии видны ранние формы миелинодистрофии: распластывание или расслоение миелина, его очаговую фрагментацию, сублеммальные вакуоли в шванновских клетках. Показательна находка «миелиновых жемчужин» — округлых фрагментов миелина, отслаивающегося от шванновской клетки и эксцентрично оттесняющего аксон к периферии; рядом нередко видны миелиновые капли. В отдельных аксонах — набухание митохондрий и разрежение нейрофиламентов. Компартментно изменения носят мультифокальный характер: приточные сосуды страдают преимущественно в интерфасцикулярном эпиневррии, тогда как в периневррии и эндоневрии выражены паренхиматозные эффекты (периваскулярная демиелинизация, кровоизлияния).

Заключение. В ранние сроки после МВР формируется единый сосудисто-

нейтральный сценарий: острые микроциркуляторные нарушения (спазм, микроокклюзии, эндотелиальный отёк) вызывают гипоксию ткани и запускают ретроградную демиелинизацию. Ключевые маркеры фазы — полулунные кровоизлияния под периневрием, периваскулярная демиелинизация и «миелиновые жемчужины», эксцентрично оттесняющие аксон. Эти признаки определяют патогенетическую связь ранних гемодинамических изменений с формированием структурной основы невропатии, образующейся во время и после лечения в стационаре.

МИКРОРНК КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

*Гладышева Н.П.¹, Хованцева У.С.¹, Шишпарёнок А.А.¹, Калмыков В.А.¹, Чакал Д.А.¹,
Брешенков Д.Г.¹, Чарчян Э.Р.¹, Маркин А.М.^{1,2}*

¹*ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
Москва*

²*Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва*

MICRORNA AS POTENTIAL MARKERS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

*Gladysheva N.P.¹, Khovantseva U.S.¹, Shishparenok A.A.¹, Kalmykov V.A.¹, Chakal D.A.¹,
Breshenkov D.G.¹, Charchyan E.R.¹, Markin A.M.^{1,2}*

¹*Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of
Surgery”, Moscow*

²*Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia Named after Patrice Lumumba,
Moscow*

Введение. МикроРНК – это перспективный класс диагностических биомаркеров. Они принимают непосредственное участие в патогенезе различных заболеваний. Так снижение экспрессии микроРНК-143 и микроРНК-145 в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов способствует переключению их фенотипа с сократительного на синтетический, что может являться одной из причин патологических изменений аорты. В связи с этим, разработка методики обнаружения микроРНК в биологических объектах является перспективным направлением ранней диагностики и прогнозирования течения аневризмы

аорты.

Цель исследования. Разработать методику определения микроРНК методом ПЦР и апробировать ее на образцах биологического материала.

Материалы и методы. Образцы тканей аорты от пациентов с подтвержденным диагнозом «аневризма аорты» были получены интраоперационно. Для экстракции микроРНК использовали «Набор для выделения суммарной РНК и микроРНК из клеток и тканей» (Биолабмикс, Россия). Обратную транскрипцию проводили с использованием праймеров типа «стебель-петля» набором «Обратная транскриптаза RNAscribe RT» (Биолабмикс, Россия). Для проведения ПЦР разработали оригинальные праймеры, специфичные к целевым микроРНК. Для ПЦР в режиме реального времени использовали набор «БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (2×)» (Биолабмикс, Россия).

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования подобрали оптимальные условия проведения ПЦР. Во всех образцах тканей аорты обнаружили микроРНК-143 и микроРНК-145. Несмотря на то, что количественный анализ абсолютной экспрессии не проводился, наблюдаемые различия в значениях порогового цикла (C_q) между образцами позволили предположить потенциальную возможность оценки уровня экспрессии и количественных показателей представленности копий целевых микроРНК в биологическом материале разных пациентов. Успешное обнаружение микроРНК в тканях подтвердило возможность применения разработанной ПЦР-методики, что создает основание для дальнейших исследований на расширенной выборке с включением группы сравнения.

Заключение. Обнаружение микроРНК-143 и микроРНК-145 в тканях аорты пациентов с аневризмой может свидетельствовать об их участии в патогенезе заболевания. Дальнейшая оптимизация методики выявления микроРНК и валидация на расширенной выборке может позволить использовать микроРНК в качестве маркеров для диагностики и прогнозирования течения аневризмы аорты.

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТРАНСФОРМАЦИИ МАКРОФАГОВ В
ПЕНИСТЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ**

**Гончарова К.Д.¹, Хованцева У.С.^{1,2}, Киселева Д.Г.^{1,3}, Чередниченко В.Р.¹,
Маркина Ю.В.^{1,2}, Маркин А.М.^{1,2}.**

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва,
goncharovakd@gmail.com

²Медицинский университет им. акад. Б.В. Петровского, Москва

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Москва

**MOLECULAR MECHANISMS OF MACROPHAGE TRANSFORMATION INTO
FOAM CELLS DURING LONG-TERM CULTIVATION**

**Goncharova K.D.¹, Khovantseva U.S.^{1,2}, Kiseleva D.G.^{1,3}, Cherednichenko V.R.¹,
Markina Y.V.^{1,2}, Markin A.M.^{1,2}.**

¹Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, *goncharovakd@gmail.com*

²Petrovsky Medical University, Moscow

³Lomonosov Moscow State University, Moscow

Введение. Атеросклероз – хроническое воспалительное заболевание сосудов, характеризующееся нарушением липидного и белкового обмена. В основе его патогенеза лежат воспалительные процессы, возникающие в сосудистой стенке, которые ведут к образованию атеросклеротических бляшек, главным элементом которых являются пенистые клетки. Они формируются вследствие накопления макрофагами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и последующей активации провоспалительных каскадов. Молекулярные механизмы поглощения ЛПНП макрофагами играют ключевую роль в развитии атеросклероза, однако до сих пор остаются не до конца изученными. В связи с этим, цель данного исследования - выявление морфологических и молекулярных особенностей трансформации макрофагов в пенистые клетки при длительном культивировании в присутствии ЛПНП.

Материалы и методы. Макрофаги, полученные после обработки РМА моноцитов, клеточной линии THP-1, инкубировали с ЛПНП, выделенными из плазмы крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в течение различных временных интервалов (24, 48, 96, 144, 192 ч). В ходе исследования выделяли две группы исследуемых макрофагов:

контрольную – без добавления ЛПНП и опытную – после инкубации с ЛПНП. Оценку морфологических изменений проводили с помощью световой микроскопии. Количественное содержание липидов оценивали методом проточной цитометрии с помощью красителя BDP630/650. Анализ экспрессии ключевых генов (*CAP1*, *TNF- α* , *IL-1- β* , *MCP-1*, *NF- κ B*, *CD36*, *TLR4* и *LDLR*), вовлечённых в процессы развития воспаления и липидного обмена, проводили с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени.

Результаты. При инкубации макрофагов с ЛПНП отмечалось постепенное накопление липидных капель в цитоплазме клеток по сравнению с контролем, начинающееся уже после 24 часа инкубации. Пиковые значения наблюдались после 96 часов инкубации ($p < 0,05$), что подтверждалось данными проточной цитометрии.

Анализ результатов ПЦР-РВ показал статистически значимое повышение экспрессии всех исследуемых генов в группе клеток, после инкубации с ЛПНП, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Так, экспрессия транскрипционного фактора *NF- κ B* в опытной группе макрофагов была выше в 4 раза, по сравнению с контрольной группой клеток. Также было показано, что в макрофагах, после инкубации с ЛПНП, происходит значительное увеличение экспрессии следующих генов: *CD36* (в 8 раз), *TLR4* (в 4 раза) и *LDLR* (в 6 раз), что может свидетельствовать об активации сигнального пути поглощения холестерина. Повышение экспрессии *MCP-1* в 8 раз в опытной группе по сравнению с контролем указывает на активацию хемотаксического сигнала, а увеличение экспрессии генов *IL-1- β* и *TNF- α* в макрофагах после инкубации с ЛПНП в 3,5 и в 4 раза соответственно, может указывать на развитие воспаления и, как следствие, прогрессирование атеросклероза.

Заключение. Таким образом, воздействие ЛПНП на макрофаги приводит к их трансформации в пенистые клетки через активацию ключевых генов липидного обмена (*CD36*, *TLR4*, *LDLR*) и провоспалительных факторов (*IL-1- β* , *TNF- α* , *NF- κ B*, *MCP-1*).

Полученные данные подтверждают важную роль макрофагов в патогенезе атеросклероза и указывают на значимость выявленных молекулярных механизмов в процессе формирования атеросклеротических бляшек, что может послужить основой для разработки новых терапевтических подходов к профилактике и лечению заболевания.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-65-00089).

**ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА НА
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС ВИСТАР ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ**

Гребеклис С.А., Козлова М.А., Ануркина А.И., Черников В.П., Арешидзе Д.А.

*Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.
Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.*

Петровского», Москва, Россия, grabeklene@gmail.com

**EFFECT OF EXOGENOUS MELATONIN ON THE MORPHOFUNCTIONAL
STATE OF THE LIVER OF WISTAR RATS UNDER EXPERIMENTAL TOXIC
DAMAGE**

Grabeklis S.A., Kozlova M.A., Anurkina A.I., Chernikov V.P., Areshidze D.A.

*Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Federal State Budgetary Scientific
Institution "Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery", Moscow, Russia*

Введение. Хотя четыреххлористый углерод (CCl₄, ЧХУ) на протяжении десятилетий используется в качестве гепатотоксического агента, изучение механизмов повреждения и восстановления печени после действия этого вещества, начатое в 1950-х годах, не теряет своей актуальности. Под индуцированной CCl₄ токсичностью подразумевается множество токсических эффектов ЧХУ, зависящих от способа введения, дозы и продолжительности воздействия этого вещества на организм млекопитающего. В случае гепатотоксического действия подразумеваются эффекты, вызывающие негативные изменения гомеостаза клеток печени с выраженными морфологическими и функциональными проявлениями.

Материалы и методы. Работа выполнена на 200 самцах крыс аутбредного стока Вистар в возрасте 6 месяцев, с массой тела 350±15 г. Крысы были случайным образом разделены на 5 групп. Контрольная группа, (n=40) содержалась при фиксированном световом режиме (свет:темнота/12:12 ч с включением света в 8:00 и выключением в 20:00 ч). I группа (n=40) содержалась в условиях темновой депривации 24 ч в сутки. II-я группа (n=40) содержалась в тех же условиях, что и животные контрольной группы, но этим крысы раз в три дня осуществляли внутрибрюшинную инъекцию CCl₄ в смеси с оливковым маслом (0.2 мл на 100 г массы тела). Каждому животному было проведено по 7 инъекций. III-я группа (n=40) содержалась в условиях темновой депривации, и им также осуществляли инъекции CCl₄ по вышеописанной схеме. IV-я группа (n=40) содержалась в условиях

содержания, аналогичных 3-й группе, но этим животным вводили при помощи зонда в виде водного раствора интрагастрально мелатонин («Sigma-Aldrich, Inc.», США) в дозе 0,3 мг/кг массы тела в сутки в течении эксперимента. Введение препарата осуществляли в вечерние часы (в промежуток с 20.00 до 21.00), с тем, чтобы максимальная концентрация гомона в крови приходилась на ночные часы. Для оценки морфофункционального состояния печени проводили комплексное исследование при помощи морфологических, физиологических, хронобиологических и ряда других методов, осуществляли оценку циркадных ритмов исследованных функций.

Результаты исследования. Полученные данные подтверждают то, что десинхроноз, вызванный постоянным освещением, является самостоятельным повреждающим фактором. Это проявлялось в достоверном снижении среднесуточного уровня мелатонина, сглаживании или полном исчезновении циркадных ритмов ключевых параметров (содержания липидов, гликогена, экспрессии часовых генов *Per2* и *Bmal1*, биохимических показателей) у животных I и III групп. Нарушение работы молекулярных часов гепатоцитов, по-видимому, дезорганизует метаболические процессы, делая печень более уязвимой к токсическим воздействиям. Животные III группы продемонстрировали наиболее тяжелые поражения: максимальные показатели некроза, жировой дистрофии, балльной оценки повреждений, а также наивысшую активность АЛТ и АСТ. Это свидетельствует о том, что дефицит мелатонина и нарушение циркадной регуляции значительно ослабляют антиоксидантную защиту и репаративные возможности гепатоцитов, усугубляя повреждения, вызванные свободнорадикальным механизмом действия CCl_4 . Введение мелатонина животным IV группы оказало выраженный гепатопротекторный эффект. Это подтверждается:

- морфологически: значительным снижением балльной оценки повреждений и выраженности жировой дистрофии по сравнению с III группой;
- ультраструктурно: сохранностью органелл гепатоцитов;
- функционально: нормализацией уровня глюкозы, значимым снижением активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и уровней общего белка и альбумина;
- хронобиологически: частичным восстановлением циркадных ритмов ключевых параметров (содержания гликогена, липидов, экспрессии *Per2* и *Bmal1*).

Повышение доли двуядерных гепатоцитов и индекса пролиферации Ki-67 в группе, получавшей мелатонин, указывает на то, что его защитный эффект также опосредован стимуляцией регенераторных процессов в печени, что крайне важно для восстановления органа после повреждения.

Выводы. Полученные данные обосновывают целесообразность использования мелатонина в качестве гепатопротектора у лиц с нарушениями циркадных ритмов (работа в ночную смену, частые трансмеридианные перелеты), а также в комплексной терапии заболеваний печени, сопровождающихся оксидативным стрессом.

ГИСТОМОРФОМЕТРИЯ УШЕК СЕРДЦА ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Гутырчик Н.А.^{1,2}, Кактурский Л.В.¹, Еремина И.З.², Ракина К.А.²

¹ *Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия*

² *ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия*

HISTOMORPHOMETRY OF ATRIAL APPENDAGES IN PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

N.A. Gutyrchik^{1,2}, L.V. Kakturskiy¹, I.Z. Eremina², K.A. Rakitina²

¹ *Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia*

² *Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia*

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее распространенных форм аритмий сердца, опасных риском тромбоэмболии и инсульта. Частота ФП растёт во всём мире, особенно среди лиц пожилого возраста.

Цель исследования. Гистоморфометрия ушек предсердий, удалённых во время кардиохирургических операций у пациентов с ФП.

Материалы и методы. Исследованы 90 ушек предсердий, удалённых во время кардиохирургических операций: 50 пациентов с персистирующей формой ФП и 30 без ФП (группа сравнения). Для гистологического исследования парафиновых срезов использовали окраски гематоксилином и эозином, по ван-Гизону, по Маллори и по Ли.

Гистостереометрически оценивали выраженность миоцитолитического, контрактурных повреждений кардиомиоцитов, интрамурального отека, фиброза и липоматоза стромы миокарда. Иммуногистохимически с помощью моноклональных антител определяли белки цитоскелета кардиомиоцитов реакцией на десмин и телоциты реакцией на S100 и CD117. Подсчитывали абсолютное количество телоцитов в 1 мм² плоскости среза. Достоверность различий относительных показателей оценивали с помощью критерия Пирсона, абсолютных – критерия Стьюдента. Определяли информативность различий относительных показателей с помощью критерия Кульбака.

Результаты и обсуждение. У пациентов с ФП статистически достоверно ($p < 0,001$) преобладали показатели как острых повреждений миокарда, таких как миоцитолитический, контрактурные изменения кардиомиоцитов, волнообразная деформация мышечных волокон, отек интерстиция, так и хронических – склероз и липоматоз стромы миокарда. В поврежденных кардиомиоцитах при миоцитолитическом отмечено разрушение белков цитоскелета, что подтверждено иммуногистохимической реакцией на десмин. В группе с ФП также выражено повышение проницаемости микрососудов миокарда с плазматическим пропитыванием стенки, набуханием и пролиферацией эндотелиоцитов, формированием очаговых лимфогистиоцитарных скоплений. При ФП склероз эндокарда характеризовался наличием очагов мукоидного отека, к которым местами прилежали пристеночные тромбы. Наиболее информативными для ФП оказались показатели острых изменений – повреждения кардиомиоцитов, отек стромы миокарда. Менее информативны, хотя статистически и достоверные, хронические изменения – склероз и липоматоз стромы миокарда. С помощью маркеров S100 и CD117 в строме миокарда было выявлено умеренное количество телоцитов. Их количество в единице площади среза у пациентов с ФП было статистически достоверно ниже, чем в группе сравнения.

Заключение. В ушках левого предсердия, удаленных при кардиохирургических операциях у пациентов с персистирующей ФП, выявлялись хотя и неспецифические, но достоверно различимые гистопатологические изменения. Наиболее информативными оказались острые повреждения кардиомиоцитов – миоцитолитический, контрактуры, волнообразная деформация – на фоне интерстициального отека и повышения проницаемости сосудов. Хронические изменения (кардиосклероз и стромальный

липоматоз) также достоверно преобладали у пациентов с ФП. У пациентов с ФП достоверно снижено содержание телецитов.

ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЕВОМ СОСТАВЕ МЕДИАЛЬНОЙ СВЯЗКИ (СВЯЗКИ БЕРРИ) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Далгатов М.Г.^{1,2}, Пресняков Е.В.^{1,3}, Емелин А.М.¹, Гладышев Н.С.¹, Глушков П.С.³, Шемятовский К.А.³, Азимов Р.Х.³, Мельченко Д.С.³, Деев Р.В.¹

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия, mikhail.dalgatov@mail.ru

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», НКЦ№2, Москва, Россия

CHANGES IN THE TISSUE COMPOSITION OF THE MEDIAL LIGAMENT (BERRY'S LIGAMENT) IN VARIOUS DISEASES OF THE THYROID GLAND

Dalgatov M.G.^{1,2}, Presnyakov E.V.^{1,3}, Emelin A.M.¹, Gladyshev N.S.¹, Glushkov P.S.³, Shemyatovsky K.A.³, Azimov R.Kh.³, Melchenko D.S.³, Deev R.V.¹

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia.

² Sechenov First Moscow State Medical University

³Federal state budgetary scientific institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", NCC No. 2, Moscow, Russia.

Введение. Связочный аппарат щитовидной железы (ЩЖ) обеспечивает её стабильное положение и подвижность при акте глотания. Патологические изменения связок, в частности медиальной (связки Берри), могут усложнять выполнение операций при заболеваниях этого органа. В этой связи цель настоящего исследования - оценить структурные изменения медиальной связки (связки Берри) ЩЖ, а также их связь с заболеваниями.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы связок ЩЖ,

полученные от 25 пациентов, перенёсших тиреоидэктомию или гемитиреоидэктомию. Интраоперационно оценивали подвижность органа при пальпации по разработанной шкале. Посредством гистологического исследования (с использованием окрасок: гематоксилин и эозин, трихром по Маллори, орсеин) качественно оценивали признаки воспаления, отёка, состояние эластических волокон и гиалиноза. Статистическая обработка полученных результатов включала точный тест Фишера с поправкой Холма и U-критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. Было установлено, что подвижность ЩЖ различна среди пациентов. Так, наибольшая средняя подвижность отмечена у пациентов с фолликулярной аденомой (3,89; n=9), тогда как минимальные значения — с тиреоидитом Хашимото (1,00; n=1).

По результатам гистологического метода выявили высокую частоту воспалительных изменений (93,3%), гиалиноза (66,7%) и отёка (53,3%), при этом повреждения эластических волокон отмечались реже (13,3%). Тем не менее, достоверных связей между характером заболевания, степенью подвижности железы, длительностью патологического процесса и выявленными изменениями не обнаружено ($p > 0,05$).

Следует предположить, что подвижность ЩЖ в большей степени зависит от состояния её капсулы: например, утолщения как при тиреоидите Хашимото и Риделя, что описано в литературе. Также препарирование ЩЖ усложнено при прорастании опухоли в окружающие ткани. Ограничение подвижности органа не связано с наличием злокачественных новообразований, ограниченных капсулой.

Заключение. Изменения связочного аппарата ЩЖ при различных заболеваниях носят неспецифический характер и чаще всего проявляются воспалением, отёком и гиалинозом. Они не зависят от нозологии, длительности заболевания, злокачественности процесса и степени подвижности железы. Полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования сложности хирургического вмешательства и профилактики интраоперационных осложнений.

**ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУРАХ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ЛЮМИНАЛЬНОГО В ПОДТИПА**

*Дерюгин М.И.^{1,2}, Могиленских А.С.^{1,2}, Мадиярова О. В.^{1,2}, Медведев А.А.^{1,2}, Сазонов С.
В.^{1,2}, Демидов С. М.^{1,2}*

¹ГАОУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

E-mail:mderyugin@mail.ru

**TUMOR STEM CELLS IN PRIMARY BREAST CANCER CULTURES OBTAINED
FROM LUMINAL B SUBTYPE**

*Deryugin M.I.^{1,2}, Mogilenskikh A.S.^{1,2}, Madiyarova O.V.^{1,2}, Medvedev A.A.^{1,2}, Sazonov S.V.^{1,2},
Demidov S.M.^{1,2}*

¹*Institute of Medical Cellular Technologies, Ural State Medical University*

²*Ural State Medical University*

Введение. Опухолевые стволовые клетки в настоящий момент представляют повышенный интерес при исследовании рака молочной железы.

Цель исследования: определить соотношение клеток с маркерами опухолевых стволовых клеток CD44+/CD24- в процессе культивирования первичных культур, полученных от Люминального В (ЛюмВ) подтипа рака молочной железы (РМЖ), с первого по пятый пассаж (p1-p5).

Материалы и методы. Из хирургических образцов РМЖ ЛюмВ подтипа (подтвержден ИГХ методом) получено 6 первичных клеточных культур. Доля ОСК определялась на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США), оценивалось не менее 5000 событий. Клетки окрашивали с помощью моноклональных антител к CD44 (clone IM7, Biolegend, США), к CD24 (clone M15, Biolegend, США). Количество пассажей клеточных культур составило 5. Пересев осуществлялся на 5-7 сутки. Для сравнения между группами определялась Медиана (Me) по доле клеток с экспрессией, достоверность по критерию Манна-Уитни.

Результаты. В выборку включены 6 культур. Количество клеток, экспрессирующих CD 44 на p1 составило Me – 7,8%, IQR = 4,5, на p2 Me составила 24,0%, IQR = 22,6. На p3 происходит достоверное увеличение медианы количества клеток по сравнению с предыдущими пассажами – до 48,3% клеток, IQR = 32,1 (p = 0,002). На p4 увеличивается

количество клеток с экспрессией CD 44 – 68,6%, IQR = 19,1. На р5 происходит незначительное снижение количества клеток до 56,9% (IQR = 43,7).

Заключение. В клеточных культурах, полученных от люминального В подтипа, количество клеток, экспрессирующих CD 44, достоверно увеличивается после третьего пассажа.

КОМБИНИРОВАННЫЙ СПОСОБ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК, РЕТИКУЛЯРНЫХ И КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН ПРИ СВЕТЛОПОЛЬНОЙ МИКРОСКОПИИ

*Атякишин Д.А.^{1,2}, Шишкина В.В.², Володькин А.В.¹, Игнатюк М.А.¹, Соболева М.Ю.²,
Алексеева Н.Т.², Будневский А.В.², Самойленко Т.В.², Антакова Л.Н.², Герасимова О.А.²,
Первеева И.М.², Филин А.А.², Мешкова В.Ю.³*

¹*Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы*

²*Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко*

ЗГБУЗ ВО «Воронежское областное бюро судебно-медицинской экспертизы»

COMBINED METHOD FOR DETECTING MAJOR CELLS, RETICULAR AND COLLAGEN FIBRES IN LIGHT-FIELD MICROSCOPY

*Atyakshin D.A.^{1,2}, Shishkina V.V.², Volodkin A.V.¹, Ignatyuk M.A.¹, Soboleva M.Y.²,
Alekseeva N.T.², Budnevsky A.V.², Samoilenko T.V.², Antakova L.N.², Gerasimova O.A.²,
Perveeva I.M.², Filin A.A.², Meshkova V.Y.³*

¹*Peoples' Friendship University of Russia*

²*FSBEI HE «N.N. Burdenko Voronezh state medical university»*

³*Voronezh Regional Bureau of Forensic Medical Expertise*

Введение. Уважаемые коллеги, рады сообщить о разработанном способе выявления тучных клеток, ретикулярных и коллагеновых волокон при светлопольной микроскопии с использованием гистохимического комбинированного окрашивания гистологических препаратов в пределах одного гистологического среза (изобретение, № заявки 2024121742/04(048323), дата подачи заявки 31.07.2024).

Способ позволяет выявлять ретикулярные волокна или ретикулин – соединительную ткань, состоящую из коллагена III типа. Ретикулярные волокна формируют ретикулин, то есть сеть, которая составляет основу для ряда органов, таких как кожа, печень, костный

мозг, органы и ткани лимфатической системы, органы желудочно-кишечного тракта (Burkitt, 1993). Тучные клетки имеют миелоидное происхождение, встречаются практически во всех органах и тканях, способны оказывать прямое и косвенное влияние на скорость образования фиброзного компонента, оказывая регуляторное влияние на выработку коллагена фибробластами, и создавая молекулярную основу для формирования фиброзного внеклеточного матрикса (Атякшин Д.А., Шишкина В.В., 2023).

На сегодняшний день возможности морфологического анализа ретикулярных и коллагеновых волокон соединительной ткани с одновременным выявлением популяции тучных клеток при светлопольной микроскопии ограничены. Существует ряд гистологических методик, направленных на выявление волокнистого компонента соединительной ткани, либо детекции тучных клеток.

Цель исследования. Разработка метода, позволяющего оценить не только функциональные особенности тучных клеток, но и гистотопографические характеристики локализации клеток с волокнистым компонентом соединительной ткани для исследования регуляторных механизмов фибриллогенеза.

Материалы и методы. Предлагаемая методика применима на заранее подготовленных, просушенных после микротомии, фиксированных забуференным 10%-м раствором формалина срезах толщиной 4-5 мкм. На срез наносят не менее чем на 5 минут заранее приготовленный раствор (из расчета 5-6 капель на один срез) раствора перманганата калия и 5-6 капель активирующего кислотного буфера, далее промывают каждое стекло, окунув в дистиллированную воду в контейнере, просушивают салфеткой, наносят на срез 6 капель раствора щавелевой кислоты, оставив на 3 минуты, снова промывают и просушивают, наносят на срез 6 капель раствора аммония-железа сульфата, оставив на 3 минуты, промывают срезы в 2-х контейнерах с дистиллированной водой, окунув каждое стекло последовательно. Далее просушивают салфеткой, наносят 6 капель раствора аммиачного серебра и оставляют на 3 минуты, промывают каждое стекло в дистиллированной воде, просушивают салфеткой и наносят на срез 6 капель нейтрального раствора формалина, оставив на 5 минут. Далее вновь промывают срезы в 2-х контейнерах с дистиллированной водой, окунув каждое стекло последовательно и наносят на срез 6 капель фиксирующего раствора гипосульфита натрия, оставив на 5 минут и промыв срезы в контейнере с проточной водой в течение 5 минут перемещают в контейнеры с

дистиллированной водой на 1-2 минуты. Не проводя дегидратацию, высушивают и капельным путем на каждый срез наносят заранее приготовленный рабочий раствор из расчета 25 мл раствора красителя толуидинового синего и 1 мл модификатора для окраски тучных клеток на 4-5 минут, не промывая в дистиллированной воде, ополаскивают последовательно в трех контейнерах с изопропиловым спиртом, оставив на 1-1,5 минуты в последнем, далее последовательно погружают в 3 контейнера с О-Ксилолом на 3-4 минуты и заключают в синтетическую монтажную среду под покровное стекло.

Заключение. Предлагаемый авторский комбинированный способ окрашивания гистологических срезов позволяет выявить методами светлопольной микроскопии на одном гистологическом препарате метахроматично окрашенные тучные клетки, а также волокнистые компоненты соединительной ткани с акцентом на зрелость волокон.

ВОЗМОЖНОСТИ РЕНТГЕНОВСКОЙ МИКРОТОМОГРАФИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПОЗВОНОЧНЫХ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

Гулимова В.И.¹, Букреева И.Н.², Юнеман О.А.¹, Бузмаков А.В.³, Кривonosов Ю.С.³, Асадчиков В.Е.³, Савельев С.В.¹

¹НИИ Морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Научный российский центр хирургии имени академика В.Б.Петровского», Москва, gulimova@yandex.ru;

²Физический институт имени П.Н. Лебедева РАН, Москва; ³ - НИЦ Курчатовский институт, Москва.

POSSIBILITIES OF X-RAY MICROTOMOGRAPHY FOR THE STUDY OF VERTEBRATES AFTER THE DIFFERENT EXPERIMENTAL IMPACTS

Gulimova V.I.¹, Bukreeva I.N.², Junemann O.A.¹, Buzmakov A.V.³, Krivonosov Y.S.³, Asadchikov V.E.³, Saveliev S.V.¹

¹*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, gulimova@yandex.ru.*

²*P.N. Lebedev Physical Institute Russian Academy of Sciences, Moscow; ³ - National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow.*

Введение. Рентгеновская микротомография (РМКТ) малоинвазивна и даёт уникальные возможности для исследования органов и тканей животных после космического полёта (КП). Она позволяет получать высококачественные 3D изображения костных структур, а с помощью фазоконтрастной рентгеновской микротомографии (РФКТ)

можно исследовать также и мягкие ткани с субмикронным разрешением, после чего материал остаётся пригодным для гистологического и иммуногистохимического исследования. Для РМКТ и РФКТ применяются как лабораторные, так и синхротронные источники рентгеновского излучения. Первые более доступны, вторые позволяют получать изображения лучшего качества за более короткое время. И те, и другие были нами использованы в ходе 20-летних исследований позвоночных после КП различной продолжительности, а также для оценки влияния длительного хранения в различных фиксаторах на кости скелета.

Цель исследования – на основании полученных результатов оценить возможности РМКТ и РФКТ при исследовании костей скелета экспериментальных животных, а также перспективы дальнейшего использования этих подходов.

Материалы и методы. Исследовали нагруженные и ненагруженные кости скелета хрящепалых гекконов (ХГ), мышей и монгольских песчанок (МП) после 12-30 суточных КП с помощью РМКТ, а также кости скелета и мягкие ткани с помощью РФКТ. Также этими методами были изучены кости МП и ХГ после длительного хранения в различных фиксаторах. Использовали лабораторный микротомограф «ТОМАС» (НИЦ Курчатовский институт) и синхротронные источники излучения (ESRF, DESY PETRA III, PCI, Diamond).

Результаты и обсуждение. Для обнаружения изменений в плечевых костях МП после 12-суточного КП было достаточно РМКТ («ТОМАС»). Объём плечевой кости уменьшился в среднем на 9,0%, а коэффициент линейного поглощения на 4.2%. Максимальное уменьшение объёма показано для корковой части проксимального эпифиза (-13,1%) и диафиза (-13,2%), а коэффициента поглощения - в эпифизах (Krivonosov et al., 2021).

Многолетнее применение РМКТ на различных источниках для анализа костей ХГ после КП не выявило значимых изменений объёма и коэффициента поглощения (Gulimova et al., 2019). Однако последующее использование РФКТ (ESRF) показало, что объём минерализованного хряща перегородки в нотохордальном канале позвонка и его объемная доля достоверно снизились (-73,19%, $p < 0,003$; -77,83%, $p < 0,001$; соответственно) после КП по сравнению с контролем. С другой стороны, в полётной группе обнаружен статистически значимый рост объёма кости (+35,73 %, $p = 0,0343$) для интерцентров. Таким образом, благодаря адекватному выбору метода и объекта исследования нам впервые удалось выявить изменения в костях скелета ХГ после КП (Bukreeva et al., 2023). Позднее в

пальцах ХГ с помощью РФКТ нами были визуализированы сесамовидные кости: есть основания полагать, что благодаря небольшому размеру они также в дальнейшем могут служить хорошим индикатором влияния невесомости на минеральный обмен ХГ.

Сравнительное исследование влияния длительного хранения в забуференном 10% формалине и 70° спирте на пальцы ХГ и плечевые кости МП с помощью РМКТ и РФКТ дало сходные результаты. РФКТ фаланги пальца ХГ показала, что длительное хранение в 10% нейтральном буферном формалине (2340 дней) привело к увеличению доли объема костной ткани (BV/TV) на 5,3% по сравнению с образцом, хранившимся в 70° этаноле в течение 2305 дней после первоначальной 35-дневной фиксации формалином. РМКТ плечевой кости песчанки подтвердила, что влияние длительного сохранения в формалине было регионально неоднородным и коррелировало со структурными параметрами кости. Максимальные изменения были выявлены в кортикальной кости: +8,63% увеличение объема кортикальной кости (St.BV) в дистальной ЭМ-зоне и -5,26% снижение линейного коэффициента затухания (μ .St) в диафизарной области. Напротив, фиксация этанолом сохранила как объемные, так и денситометрические свойства, без существенных изменений с течением времени.

Заключение. Таким образом, РФКТ на современных ярких синхротронных источниках в сочетании с продуманным выбором объекта позволяет получить более информативный результат и лучше понять механизмы исследуемого воздействия. В связи с осуществлённым в 2025г запуском биоспутника БИОН-М2 и недоступностью зарубежных синхротронов, есть основания считать, что введение в эксплуатацию отечественного синхротрона СКИФ позволит существенно повысить разрешение и чувствительность РФКТ, расширив наши возможности в этой актуальной и перспективной области.

РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ У МЫШЕЙ РОДА *ACOMYS*

А.В. Ельчанинов

НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, info@med.ru

LIVER REGENERATION IN *ACOMYS* MICE

Elchaninov A.V.

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", 3 Tsurupa Street, 117418 Moscow

E-mail: elchandrey@yandex.ru

Введение. Впервые мыши рода *Acomys* привлекли внимание исследователей в связи с высокой способностью к регенерации кожи. Полнослойные обширные раны кожи у данных мышей быстро заживают, при этом происходит восстановление не только всех обычных слоев кожи, но и ее производных: волос, потовых и сальных желез. Кроме того, у иглистых мышей обнаружено восстановление целостности ушной раковины после сквозного ранения. При этом происходит регенерация и хрящевой ткани. Считается, что в основе такого высокого регенераторного потенциала лежит низкая воспалительная реакция. Данное представление подтверждено на моделях повреждения других органов: головной и спинной мозг, скелетная мускулатура, почки. Исследования регенерации печени у иглистых мышей отсутствуют.

Цель исследования: дать морфологическую характеристику регенерации печени мышей *Acomys cahirinus* после резекции разного объема.

Материалы и методы. В работе использованы половозрелые самцы мышей *Acomys cahirinus* массой 30-40 г (n=31). Воспроизведены две модели регенерации печени: после резекции левой боковой доли (примерно 30% массы печени), а также после краевой резекции левой боковой доли. В качестве группы сравнения использованы половозрелые самцы мыши C57Bl/6 (n=35). Животных после 30% резекции выводили через 1,3 и 7 сутки после операции, после краевой резекции – через 1,3,7,14 и 21 сутки. В качестве контроля использовали интактных животных (n=5). У животных, выведенных из эксперимента, извлекали печень, фиксировали 10% забуференным формалином, и подвергали стандартной гистологической обработке, заливали в парафин, готовили гистологические

срезы толщиной 5-6 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Макрофаги выявляли по накоплению в них частиц туши, которую вводили внутрибрюшинно. Статистический анализ полученных данных будет проведен при помощи программного пакета SigmaStat 3.5 (Systat Software, Inc.).

Результаты и обсуждение. Сравнение динамики восстановления массы иглистых мышей и мышей C57Bl/6 не выявило различий. Масса печени у обоих видов мышей восстанавливалась к 3 суткам после операции. Несмотря на это, динамика пролиферативной активности различалась у иглистых мышей и мышей линии C57Bl/6. Наибольшее число делящихся гепатоцитов у обоих видов животных обнаружено через 3 суток после 30% резекции печени. При этом митотический индекс (МИ) статистически значимо различался. У иглистых мышей $МИ=6,7\pm 0,7\%$, у C57Bl/6 $МИ=0,9\pm 0,25\%$. Помимо разной динамики пролиферативной активности гепатоцитов у иглистых мышей обнаружены особенности регенерирующей печени на гистологическом уровне. В печени иглистых мышей через 1 сутки после 30% резекции в гепатоцитах появлялось больше число жировых капель, которые сохранялись у некоторых животных вплоть до 3 суток. У мышей линии C57Bl/6 такие изменения в гепатоцитах отсутствовали.

У иглистых мышей и мышей линии C57Bl/6 различалась динамика численности макрофагов регенерирующей печени. Через 1 сутки после резекции печени у иглистых мышей доля макрофагов была значимо выше, а к 7 суткам значимо ниже, чем у мышей линии C57Bl/6. С этим согласуется изменение числа частичек туши в каждом макрофаге. Через 1 сутки после резекции печени этот показатель значимо выше, а на 7 сутки ниже в макрофагах печени иглистых мышей по сравнению с мышами C57Bl/6.

На модели краевой резекции печени обнаружены особенности местной реакции тканей печени на повреждение. В отличие от мышей линии C57Bl/6, у иглистых мышей в области раневой поверхности печени отсутствовала выраженная воспалительная инфильтрация, однако, как и после 30% резекции, выявлялись гепатоциты с признаками жировой дистрофии.

Заключение. Установлено, регенерация печени *Acomys cahirinus* имеет ряд особенностей по сравнению с данным процессом у C57Bl/6. У иглистых мышей отмечается более высокий МИ гепатоцитов, появление многочисленных жировых капель, большее число макрофагов на ранних сроках после операции. В области краевой резекции

отсутствует воспалительная инфильтрация, однако также определяются гепатоциты в состоянии жировой дистрофии.

МЕЖДИФФЕРОННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В РЕГЕНЕРАЦИОННОМ ГИСТОГЕНЕЗЕ ТКАНЕЙ ЛЕГКОГО ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19

Емелин А.М.¹, Далгатов М.Г.¹, Сорочану И.П.¹, Ветрова Ю.А.², Деев Р.В.¹

¹*ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, Москва, eamar40rn@gmail.com*

²*ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург*

INTERDIFFERON INTERACTIONS IN REGENERATIVE HISTOGENESIS OF LUNG TISSUE IN SEVERE FORMS OF COVID-19

Emelin A.M.¹, Dalgatov M.G.¹, Sorochanu I.P.¹, Vetrova I.A.², Deev R.V.¹

¹*Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, eamar40rn@gmail.com*

²*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg*

Введение. Заболевание COVID-19 характеризуется развитием респираторного дистресс синдрома у пациентов, опосредуемое как прямым действием вируса на эпителиоциты дыхательных путей и респираторного отдела легких, а также на эндотелий сосудов с последующей гибелью этих клеток и развитием некардиогенного отека, с нарушением газообмена в пораженных участках легкого. Параллельно с процессами повреждения при ДАП, развиваются процессы регенерации эпителиальных тканей, стромального компонента легких, в которых задействованы как функционально-ведущие клеточные диффероны – клетки бронхиального эпителия и альвеолоциты, стромальные клеточные элементы, так и инфильтрирующие легочную ткань лейкоциты. Количественная и качественная оценка междифферонных взаимодействий, осуществляемых с помощью лиганд-рецепторных взаимодействий является целью этой работы.

Материалы и методы. Исследованию подвергнут материал - фрагменты лёгких, полученные при аутопсийном исследовании 136 трупов с ПЦР-верифицированной новой коронавирусной инфекцией в Центральном патологоанатомическом отделении клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России в 2020 году. Также в работу взят материал от 3 трупов, подвергнутых аутопсийному исследованию

в 2019 году до момента начала пандемии (группа контроля).

Для гистологического исследования изготовили препараты с использованием окрасок гематоксилином и эозином, трихромом по Маллори, а также с применением иммуногистохимических реакций, с последующей фотодокументацией и морфометрией, выполненной в программе Fiji (ImageJ2), и статистическим анализом, проведенным с помощью пакета программ SPSS, для определения описательных статистик, проверки гипотез (критерий Краскела-Уоллиса) и поиска корреляций (коэффициент Спирмена).

Результаты и обсуждение. По результатам морфометрии, с каждой новой декадой заболевания усиливается воспалительная инфильтрация лейкоцитами, статистически значимые количественные изменения (кл\мм²) наблюдаются среди популяций CD20+ В-лимфоцитов при сравнении 1 и 2 декады ($p = 0,002$), CD138+ плазмочитов между первыми двумя и третьей декадой ($p = 0,0001$), CD56+ NK-клеток 1 и 2 декады ($p = 0,0004$). При количественной оценке популяции CD163+ макрофагов статистически значимые различия определяются между группой контроля и всеми сроками заболевания ($p < 0,001$). В первую декаду заболевания эпителий десквамирован, в бронхах на базальной мембране локализуются единичные CK5/6+ базальные клетки. На 3-й декаде выявляются очаги плоскоклеточной метаплазии из CK5/6+ эпителиоцитов в респираторном отделе легких, что рассматривается как вариант патологической регенерации.

Факторы роста EGF и VEGF-A определялись в контроле и на ранних сроках заболевания в макрофагах. На поздних сроках VEGF-A выявляется в макрофагах, эпителиальных и стромальных клеточных элементах. Рецепторы VEGFR-1 в группе контроля располагались в базальных клетках реснитчатого эпителия, при этом остальные эпителиальные элементы были интактны по этому белку, кроме того, он определялся во всех эндотелиальных клетках. На поздних сроках заболевания VEGFR-1 был в альвеолоцитах 1 типа и клетках стромы, VEGFR-2 определялся также в участках метаплазии эпителия. Для рецепторов EGFR при заболевании характерно расположение в эпителиальной выстилке бронхов, а также в стромальных клеточных элементах вокруг тромбированных сосудов (в которых также определялось наличие BDNF).

Заключение. Пространственная со-локализация клеток продуцентов и клеток реципиентов подтверждает задействованность сигнальных путей VEGF-A/VEGFR-1,2, EGF/EGFR и BDNF/TrkB в процессе регуляции регенерации тканей легкого, в котором

участвуют как функционально-ведущие клеточные диффероны, так и клетки воспалительного инфильтрата.

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭКСПРЕССИИ КАСПАЗЫ 3, КАСПАЗЫ 8, P53, FAIM2,
FAS В НЕЙРОНАХ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Сергеева С.П., Ерофеева Л.М.

ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» Медицинский университет

Петровского, г. Москва, svetlanapalna@mail.ru

**EXPRESSION OF CASPASE 3, CASPASE 8, P53, FAIM2, FAS IN CEREBRAL
CORTEX NEURONS IN PATIENTS AFTER ISCHEMIC STROKE**

Sergeeva S.P., Erofeeva L.M.

Petrovsky Medical University, Moscow, svetlanapalna@mail.ru

Цель исследования: выявить закономерности экспрессии каспазы 3, каспазы 8, p53, faim2, fas в нейронах коры головного мозга пациентов после ишемического инсульта

Материалы и методы: Анализировали парафиновые срезы образцов коры головного мозга 9 пациентов, умерших в срок от 2 до 7 суток после развития ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии (ЛСМА) из трех зон: 1 — зоны, прилежащей непосредственно к очагу некротической ткани; 2 — зоны, отдаленной от предыдущей на 4–7 см; 3 — зоны контралатерального полушария, симметричной очагу ишемического инсульта. Контрольные образцы получены от погибших в результате несчастного случая (3 человека). На срезах непрямым иммунопероксидазным иммуногистохимическим методом выявляли белки: нейронспецифическую енолазу (NSE), каспазу 3, каспазу 8, P53, Fas-апоптоз ингибиторную молекулу 2 (FAIM2), FAS. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, США). Оценка уровня значимости различия двух выборок (p-уровень) проводилась при помощи t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Экспрессию белка p53, исходя из анализа литературы, связывают преимущественно с инициацией каспазезависимого и внутреннего каспаззависимого пути апоптоза, тогда как экспрессию каспазы 8 - с внешним путем

активации каспазы 3, опосредованным регулирующими апоптоз лиганд-рецепторными взаимодействиями. В 1-й зоне соотношение долей нейронов, позитивных по этим белкам, было максимальным (1,154 (1,055; 1,286)). Что сопоставимо с литературными данными об усилении экспрессии p53 в ответ на критические изменения микроокружения клетки, сопровождающиеся развитием в ней относительного субстратного и энергетического дефицита (Tuo Q. et al., 2022), характерного для 1-й зоны.

Во 2-ой (0,476 (0,391; 0,589)), 3-й зонах (0,552 (0,4; 0,706)) и в группе контроля (0,549 (0,408; 0,777)), напротив, преобладали каспаза 8 позитивные нейроны. Несмотря на то, что соотношение доли p53 и каспаза 8 позитивных нейронов в 3-ей зоне не отличалось достоверно от контрольных образцов, сами показатели долей в 3-ей зоне были достоверно выше контрольных значений ($p < 0,01$). Доли каспаза 3 и p53 позитивных нейронов коррелировали в 1-й и 3-й зонах (соответственно, $r = 0,189$, $p < 0,01$ и $r = 0,187$, $p < 0,01$). Следовательно, преимущественным путем реализации апоптоза в этих зонах является «внутренний». Во 2-й зоне наблюдалась корреляция доли каспаза 3 и каспаза 8 позитивных нейронов ($r = 0,154$, $p < 0,05$), что было расценено как свидетельство реализации преимущественно «внешних» апоптотических механизмов.

Доля нейронов, экспрессирующих рецепторы запуска «внешнего» пути апоптоза Fas коррелировала с долей каспаза 8 позитивных нейронов только в 3-й зоне ($r = 0,174$, $p < 0,05$). Fas – один из нескольких рецепторов, связанных с активацией каспазы-8 (Orning P., Lien E. 2021). Такие результаты свидетельствуют, что лишь в 3-ей зоне этот путь - основной в активации каспазы-8. Исходя из факта отсутствия корреляционных связей между долями Fas и каспаза 3 позитивных нейронов, а также каспаза 3 и каспаза 8 позитивных нейронов – сигнальный путь, активация которого сопряжена с лиганд-рецепторными взаимодействиями системы Fas, может не приводить к активации каспазы 3 и, соответственно, реализации клеточной гибели в 3-й зоне. Полученный результат соответствует данным, свидетельствующим о плейотропности эффектов активации рецептора Fas при других патологических состояниях (Guégan J. P. et al., 2020). При морфометрическом анализе выявлено, что доля Fas-позитивных нейронов в 3-й зоне достоверно выше, чем в контрольных образцах. Также выявлено снижение представленности Fas-позитивных нейронов по мере удаления от очага некроза.

Экспрессию FAIM2 в нейронах ассоциируют с противодействием внешней Fas-зависимой и внутренней передаче сигналов апоптоза (Habib P. et al., 2019). После ИИ в 1-й и 3-й зонах доля нейронов, экспрессирующих этот белок снижалась по сравнению с контрольными образцами. Во 2-й зоне отмечено их максимальное количество, соответствующее контрольным значениям. Выявлены обратные корреляционные связи доли FAIM2 позитивных нейронов: в 3-й зоне с долей p53 ($r = -0,177$, $p < 0,05$) и во 2-й – с долей каспазы 3 позитивных нейронов ($r = -0,183$, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о возможном наличии регуляторного механизма, связанного с перераспределением энергии, субстратов и обеспечивающего альтернативу: p53-опосредованная гибель или адаптация и выживание, сопряженные с экспрессией FAIM2.

Заключение. Закономерности механизмов регуляции апоптоза нейронов в остром периоде ИИ связаны с их уровнем обеспечения энергией и субстратами.

СТРУКТУРНАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ЧЕЛОВЕКА ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Ерофеева Л.М.^{1,2}, Мнихович М.В.^{1,2}, Дорохович Г.П.³, Безуглова Т.В.¹

¹ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» НИИ морфологии человека им. акад. А.П.

Авцына, г. Москва

²Медицинский Университет Петровского, г. Москва

³УО Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF MESENTERIC LYMPH NODES OF AN ELDERLY AND SENILE PERSON

Erofeeva L.M.^{1,2}, Mnihovich M.V.^{1,2}, Dorokhovich H.P.³, Bezuglova T.V.¹

¹*Avtсын Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia*

²*Petrovsky Medical University, Moscow, Russia*

³*Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus*

Введение. Брыжеечные лимфатические узлы, собирающие лимфу от тонкой и толстой кишок, являются важным звеном иммунной защиты от антигенов, обладают высокой чувствительностью к действию различных факторов внешней среды, нередко вовлекаются

в патогенез опухолевого процесса (Казаков О.В. и др., 2018), а также реагируют на воздействие химиотерапии при раке различной локализации (Майбородин И.В. и др., 2007, Казаков О.В. и др., 2018). Однако, как и все органы иммунной системы, они подвергаются возрастной инволюции, что не может не сказаться на их функции. В связи с этим актуально изучение возрастных преобразований структурно-функциональных компонентов брыжеечных лимфатических узлов у человека.

Цель исследования – изучить морфофункциональное состояние брыжеечных лимфатических узлов у людей пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Материалом для исследований послужили 13 брыжеечных лимфатических узлов, взятые от трупов людей мужского и женского пола, скоропостижно скончавшихся в результате сердечно-сосудистой недостаточности. Средний возраст людей составил $77,0 \pm 6,78$ года. Материал был распределен на две возрастные: пожилой возраст ($66,0 \pm 3,0$ лет) и старческий возраст ($88,0 \pm 5,0$ лет). Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине с последующей спиртовой проводкой и заливкой в парафин. Гистологические срезы толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, азуром-П-эозином, по методу Маллори. Белки Ki67, CD20 и CD4 выявляли непрямим иммунопероксидазным иммуногистохимическим методом.

Результаты и обсуждение. У людей пожилого и старческого возраста изменение гистологической структуры в брыжеечных лимфатических узлах происходит вследствие активного процесса фиброзирования, сопровождающегося утолщением капсулы и трабекул, разрастанием соединительной ткани вокруг кровеносных сосудов и в лимфоидной паренхиме, что приводит к фрагментации паренхимы узла. Под капсулой по периферии коркового вещества расположены немногочисленные лимфоидные узелки мелких размеров в основном без герминативного центра, что характеризует снижение уровня лимфоцитопоза. Мозговое вещество резко преобладает над корковым по площади. Однако процесс фиброзирования паренхимы узла распространяется также и со стороны ворот, в следствие этого в мозговом веществе с трудом визуализируются мозговые тяжи и синусы. Синусная система просматривается не на всем протяжении, имеет неравномерную плотность расположения клеток. В краевом синусе плотные пучки коллагеновых волокон. Ретикулярная строма в синусах состоит из огрубевших, нередко фрагментированных волокон, содержит много клеток фибробластического ряда. Сравнительный анализ

клеточного состава показал, что в старческом возрасте по сравнению с пожилым происходит статистически значимое уменьшение количества малых лимфоцитов и увеличение доли клеток фибробластического ряда, что ведет к постепенному замещению рабочей паренхимы фиброзной соединительной тканью. В функциональных зонах лимфатического узла, ответственных за антигензависимую пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов (лимфоидные узелки и паракортикальная зона), отсутствуют клетки с картинами митоза, что подтверждается отрицательной реакцией на белок Ki-67. Иммуногистохимическое исследование показало высокое содержание зрелых CD20+ В-лимфоцитов в лимфоидных узелках. В небольшом количестве такие клетки выявляются в корковом плато и в паракортикальной зоне. В паракортикальной зоне выявлено практически полное отсутствие CD4+ Т-хелперов, регулирующих как клеточный, так и гуморальный иммунитет. В мозговых тяжах и в синусах отмечается высокое содержание плазматических клеток и эозинофильных гранулоцитов, что отражает развитие аутоиммунных процессов, связанных с уменьшением количества регуляторных Т-лимфоцитов (Aw D., Palmer D.B., 2022, Goronzy J.J., Weyand C.M., 2012, Miller R.A., 2000).

Заключение. В период старения человека в брыжеечных лимфатических узлах наблюдаются структурные и функциональные изменения, которые характеризуются развитием волокнистой соединительной ткани, фрагментацией лимфоидной паренхимы, отсутствием лимфоидных узелков с активным герминативным центром, снижением уровня пролиферации лимфоцитов как в В-, так и в Т-зависимых зонах. Развитие волокнистой соединительной ткани в синусной системе затрудняет ток лимфы через лимфатический узел и приводит к нарушению функции очистки лимфы.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ ТОКА И МАТЕРИАЛОВ НА
МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ**

Ершов С.Ю., Живодерников И.В., Гончарова К.Д., Маркин А.М.

*ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
Москва, st.yr.erchov@yandex.ru*

**INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF CURRENT PARAMETERS AND
MATERIALS ON MESENCHYMAL STEM CELLS.**

Ershov S.Y., Zhivodernikov I.V., Goncharova K.D., Markin A.M.

Petrovsky National Research Center of Surgery, Russia, Moscow

Введение. Стандартный подход к дифференцировке МСК основан на применении факторов роста и костных морфогенетических белков (TGF- β 1, IGF1, BMP-2, BMP-4), однако электростимуляция (ЭС) представляет собой перспективную и экономичную альтернативу (Zujug et al., 2023). Как физический стимул, ЭС активирует множество внутриклеточных сигнальных путей, влияя на микроокружение клеток и модулируя их миграцию, пролиферацию и дифференцировку. Этот метод демонстрирует большой потенциал в тканевой инженерии и регенеративной медицине, позволяя потенциально снизить зависимость от традиционных биохимических факторов (Chen et al., 2019). Однако многие исследования в области ЭС клеток характеризуются использованием нестандартизированных экспериментальных систем, что затрудняет сравнение полученных результатов между собой. Как правило, в них применяют протоколы с фиксированным напряжением без численной оптимизации, а анализ данных ограничивается сравнением с нестимулированным контролем, что затрудняет кросс-исследовательские сравнения. Также остаётся малоизученным использование более предпочтительных параметров тока для протоколов с двухэлектродными системами (Silva et al., 2024).

Таким образом, целью данного исследования является изучение влияния на мезенхимальные стромальные клетки жирового происхождения наиболее часто встречаемых в исследованиях основных компонентов процесса электростимуляции – параметров тока и материалов электродов.

Материалы и методы. Электростимуляция проводилась с использованием генератора сигналов Rigol DG1022 и адаптера для планшета на 24 лунки, в котором были расположены 4 группы электродов из нержавеющей стали, титана, углерода и с покрытием

из серебра. Все электроды достигали дна 24-луночного планшета для стимуляции всех клеток. В процессе экспериментальных подходов использовали монофазный ток напряжением 2,5 и 5 В при частоте 8 Гц в течение 10 минут, поскольку данные параметры наиболее часто встречаются в протоколах по электростимуляции. Контроль за электрическими стимулами осуществлялся с помощью цифрового осциллографа RIGOL DS1102E.

Культура клеток линии ASC52telo культивировались в стандартных условиях (37 °C и 5% CO₂) с использованием питательной среды DMEM с низким содержанием глюкозы, фетальной бычьей сыворотки 10% и 1% антибиотика в течение 7 дней. При 70–80% конфлюентности клетки пассировали в 24-луночные планшеты. После прикрепления клеток к материалу планшета их подвергали прямой стимуляции монофазным током в течение 10 минут. В контрольных группах электроды так же взаимодействовали с клетками и питательной средой, но не подвергались воздействию тока.

Результаты и обсуждение. После стимуляции монофазным током 2,5 и 5 В 8 Гц в течение 10 минут было отмечено снижение жизнеспособности и адгезивных свойств клеток под воздействием продуктов окисления электродов с покрытием из серебра. Остальные электроды остались интактными, однако реакции клеток на воздействие электрическим током не было обнаружено.

Заключение. В результате работы была произведена стимуляция электрическим током клеток ASC52telo с помощью электродов из наиболее часто применяемых в исследованиях материалов: нержавеющая сталь, титан, углерод и с покрытием из серебра. Последние подверглись окислению под воздействием монофазного тока напряжением 2,5 и 5 В при частоте 8 Гц, что привело к морфофункциональному состоянию клеток, неприменимому для экспериментальной модели. Остальные электроды оказались интактными и с применяемым током не оказали влияния на клетки. Таким образом последующие исследования должны быть направлены на оптимизацию протоколов электростимуляции с сопоставлением с протоколами других исследований.

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА НЕЙРОНОВ НА РАННИХ СРОКАХ
ИНФАРКТА КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ
ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

*Вадюхин М.А., **Болдырев Д.В.**, Демяшкин Г.А.*

*ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва;
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.*

Сеченова, контактный электронный адрес: derfeelgdo0@yandex.ru, vma20@mail.ru

**FEATURES OF NEURON METABOLISM IN THE EARLY STAGES OF CEREBRAL
CORTICAL INFARCTION IN PATIENTS OF DIFFERENT AGES**

*Vadyukhin M.A., **Boldyrev D.V.**, Demyashkin G.A.*

*Federal state budgetary scientific institution "Russian Scientific Center of Surgery named after
academician B.V. Petrovsky", Moscow; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), contact e-mail: derfeelgdo0@yandex.ru, vma20@mail.ru*

Введение. Ишемический инсульт (ИИ) по настоящее время остается одной из лидирующих причин смерти и инвалидизации взрослого населения по всему миру, особенно в старших возрастных группах (Gupta and Wagh, 2023). Полиэтиологичность гибели нейронов головного мозга в сочетании с индивидуальными характеристиками пациентов обуславливают многочисленные морфологические и молекулярно-биологические паттерны, выявляемые при ИИ (Salaudeen et al., 2024; Chen et al., 2021). Так, дополнение классической морфологической оценки методами молекулярно-биологического и молекулярно-генетического анализа потенциально может способствовать получению новых данных о взаимосвязи структурных, молекулярных, метаболических и клинических изменений при ИИ, особенно при сравнении пациентов разных возрастных групп.

Цель исследования – оценить изменения метаболизма нейронов на основании результатов комплекса морфологических и иммуногистохимических методов исследования на ранних сроках инфаркта коры головного мозга у пациентов разных возрастных групп.

Материалы и методы. Исследование проводили на архивном аутопсийном материале лобной доли коры головного мозга (n=184). Основную группу составили пациенты с подтвержденным ишемическим инсультом, чья смерть наступила в первые 7 суток от установленного/предполагаемого начала заболевания (МКБ-10: I63.3 / I63.4

Инфаркт мозга, подтвержденного клинико-anamнестическими данными, методами нейровизуализации, результатами патологоанатомического исследования; $n=154$), разделенные по возрастам на молодых (18-44 лет, $n=38$), средних (45-59 лет, $n=51$) и пожилых (60-74 лет, $n=65$); контрольную – пациенты с условно интактным головным мозгом ($n=30$). Критерии включения и исключения соответствовали клинико-патологическим стандартам. Для оценки метаболической активности использовали комплекс методов исследования: окрашивание гематоксилином и эозином, гистохимическое окрашивание по Нисслю, мультиплексная иммуногистохимия (с антителами к NeuN, NSE, каспазе-3). Подсчет количества клеток проводили отдельно для зон ядра инфаркта и пенумбры при увеличении $\times 400$. Полученные данные обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 12. Для оценки нормальности распределения применяли критерий Шапиро-Уилка: при нормальном распределении – t -критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ, при распределении, отличном от нормального, критерий Краскела-Уоллиса, критерий Данна, χ^2 -критерий Пирсона. Значение $p \leq 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты и обсуждения. При анализе клинико-anamнестических данных отмечали, что среди молодых пациентов ($34,8 \pm 4,2$ года) летальность была ниже по сравнению с пожилыми ($69,3 \pm 5,4$ года), у которых смерть наступала преимущественно (в $60,0 \pm 3,0\%$ случаев) в первые трое суток от начала заболевания. Морфологическое исследование подтвердило снижение числа нейронов в контрольных образцах пожилых пациентов по сравнению с молодыми (у молодых – $19,3 \pm 1,0$, средний возраст – $18,8 \pm 0,9$, у пожилых – $15,6 \pm 0,8$), при этом в условиях ишемии во всех группах отмечали резкое сокращение количества нейронов в зоне ядра инфаркта (паннекрроз). Высокую долю жизнеспособных нейронов в пенумбре регистрировали в коре головного мозга молодых пациентов, тогда как у пожилых их число было достоверно ниже ($15,3 \pm 0,8$ против $8,9 \pm 0,5$, соответственно). Результаты мультиплексного иммуногистохимического исследования демонстрируют сохранение лишь единичных каспаза-3-позитивных клеток в ядре инфаркта, в пенумбре – слабая экспрессия маркеров метаболической активности NeuN и NSE на первые сутки во всех возрастных группах. Кроме того, у молодых пациентов к 2–3 суткам фиксировали нарастание числа NeuN+NSE+ нейронов, что свидетельствует о

компенсаторном повышении метаболической активности сохранившихся нейронов, тогда как у пожилых этот адаптативный механизм оказался наименее индуцированным.

Заключение. Проведенное комплексное исследование подтвердило снижение метаболической активности нейронов с возрастом, как в норме, так и при ишемическом инсульте. Вероятно, более выраженная гибель нейронов в головном мозге пожилых пациентов при инфаркте мозга связана с ослаблением компенсаторно-адаптационных механизмов и недостаточным энергетическим обеспечением условно жизнеспособных клеток пенумбры, что приводит к расширению ядра инфаркта на поздних сроках. Это необходимо учитывать при подборе персонализированной терапии данного состояния в этой когорте пациентов.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ МАКРОФАГОВ И ВОЗРАСТОМ ДОНОРОВ

Закарьяева А.З., Кольчугина З.Е., Захаркин М.А., Костюк Е.И., Арутюнян И.В.,
Гладышев Н.С.

ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», Москва, zakariaevaamina@mail.ru

CONNECTION BETWEEN MACROPHAGE PHAGOCYTIC ACTIVITY AND DONOR AGE

Zakariaeva A.Z., Kolchugina Z.E., Zaharkin M.A., Kostyuk E.I., Arutyunyan I.V.,
Gladyshev N.S.

Petrovsky National Research Center of Surgery, Russia, Moscow

Введение. Макрофаги – это гетерогенная группа клеток иммунной системы, основная функция которых заключается в распознавании и уничтожении патогенов и разрушенных клеточных структур. Благодаря фагоцитарной активности макрофаги участвуют в поддержании иммунного гомеостаза. Фагоцитоз – это процесс захвата и поглощения твердых частиц специальными клетками организма. С помощью фагоцитоза происходит уничтожение мертвых, поврежденных, опухолевых клеток и чужеродных частиц. Этот процесс необходим для заживления ран и борьбы с патогенами в организме человека. С возрастом метаболическая активность замедляется, из-за чего наблюдается иммуносупрессия. Однако связь между возрастом доноров и уровнем фагоцитарной

активности макрофагов остается недостаточно изученной, что ограничивает возможности для коррекции возраст-ассоциированных изменений иммунной системы и обеспечения здорового долголетия.

Цель исследования. Охарактеризовать связь между фагоцитарной активностью макрофагов и возрастом доноров

Материал и методы. Материалом исследования послужила кровь 17 доноров (возрастной диапазон 20-82 года), из которой на градиенте фиколла были выделены мононуклеарные клетки. Клетки культивировали в среде RPMI-1640 с добавлением макрофаг-колониестимулирующего фактора роста в течение 7 суток. Для моделирования фагоцитоза к макрофагам на 4 часа добавляли латексные частицы размером 1,5 мкм. Морфометрическое исследование проводили на 10 выбранных случайным образом полях зрения при увеличении $\times 400$. Подсчитывали скорость на 4 часа. В качестве кофакторов выбраны факторы пола и курения, с учетом которых построена множественная регрессионная модель. Расчёты были выполнены с помощью приложения RStudio2024.12.1 Build 563 на языке R версии 4.4.3. Были использованы следующие методы статистики: тест студента, регрессионный анализ, расчет p-value для каждого теста. Уровень статистической значимости $\alpha = 0,05$.

Результаты и обсуждение. При помощи множественного линейного регрессионного анализа обнаружены статистически значимые изменения фагоцитарной активности в зависимости от возраста. Неожиданно оказалось, что у доноров младше 40 лет фагоцитарная активность была ниже, чем у взрослых доноров старше 40 лет ($\beta = 0,0076$, p-value = 0,0023). Мужской пол и курение также являются статистически значимыми факторами изменения фагоцитарной активности. Анализ данных демонстрирует повышение фагоцитарной активности у некурящих доноров ($\beta = -1,1109$, p-value = 0,0023) Зависимость от пола установила, что у мужчин фагоцитарная активность ниже ($\beta = -0,3983$, p-value < 0,0001). Результаты нашего исследования отличаются от данных, полученных на мышах, у которых с возрастом наблюдается снижение фагоцитарной активности макрофагов. На итоги исследования влияют вид и состояние организма, поэтому фагоцитоз частиц макрофагами у мышей и людей может протекать по-разному. Связь между фагоцитарной активностью и возрастом может быть следствием компенсаторного повышения активности врожденного иммунитета с возрастом на фоне инволюции адаптивного иммунитета.

Заключение. Полученные данные имеют важное значение для понимания возрастных изменений иммунной системы и разработки стратегий для поддержания высокого иммунитета у людей старшего возраста. Также эти данные могут составить научную основу для разработки подходов к коррекции возраст-ассоциированных нарушений. Данные исследования необходимы для создания методов ранней диагностики заболеваний у пожилых людей.

ОСОБЕННОСТИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ЭНДОМЕТРИЯ В УСЛОВИЯХ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МАТКИ

Затворницкая А.В., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А.

*ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск,
doctorkel@yandex.ru*

FEATURES OF THE ENDOMETRIUM'S RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN CONDITIONS OF PRECANCER AND TUMOR DISEASES OF THE UTERUS

Zatvornitskaya AV, Kazachkov EL, Kazachkova EA.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, doctorkel@yandex.ru

Введение. Гиперплазия эндометрия (ГЭ) характеризуется нарушением пролиферации желез, сдвигом железисто-стромального соотношения в эндометрии и относится к предраковым заболеваниям. Основой нарушений секреторных преобразований слизистой оболочки матки в условиях ГЭ принято считать дисбаланс уровней прогестерона, эстрогена и их метаболитов (Чурносое В.И. и соавт., 2023). Вместе с тем этот процесс зависит и от иных факторов, в частности, от уровня ангиотензинпревращающего фермента 2 (АСЕ-2), расщепляющего вазоконстриктор ангиотензин II до вазодилататора ангиотензина, который, в свою очередь, способствует секреторной трансформации эндометрия во вторую фазу менструального цикла (Chadchan SB et al., 2021). При этом АСЕ-2 является значимым маркером состояния эндометриальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), участвующей в процессах ангиогенеза, неоваскуляризации и пролиферации клеток (Khan NA et al, 2023). Полагаем, что особенности рецепции АСЕ-2 в эндометрии, выяснение характера вероятной взаимосвязи уровней экспрессии АСЕ-2 и прогестероновых рецепторов (PR) в слизистой оболочке матки при её предопухолевых и опухолевых

заболеваниях требуют уточнения.

Цель исследования – изучить особенности состояния эндометриальной ренин-ангиотензиновой системы при предраке и раке эндометрия.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование, с использованием методов гистологического, иммуногистохимического и статистического анализов. Работа выполнена на кафедре патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» (Челябинск). Путем неконтролируемой квотной выборки отобрано 120 пациенток, разделенных на 4 группы: I — 30 пациенток, у которых при гистологическом исследовании соскоба эндометрия была верифицирована ГЭ без атипии, II — 30 женщин с ГЭ с атипией, III – 30 пациенток с эндометриоидной аденокарциномой, IV – 30 женщин, у которых при морфологическом исследовании биоптатов эндометрия образцы слизистой оболочки матки соответствовали фазе секреции. Критерии включения: возраст женщин из групп исследования – 18-45 лет, анонимное информированное согласие пациенток на участие в исследовании, отказ от использования гормональной терапии в течение последних шести месяцев. Критерии исключения: пациентки с аденомиозом, миомой матки, требующей хирургического вмешательства, онкологическими заболеваниями другой локализации. Этап гистологического анализа соответствовал общепринятой методике с окрашиванием образцов гематоксилином и эозином (Богданов Л.А. и соавт., 2019). Иммуногистохимическую окраску выполняли, используя мышинные поликлональные антитела к ACE-2 и прогестерону типа «ready to use», в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Ventana Benchmark xt (Ventana Medical Systems S.A., Франция). Критерием оценки экспрессии вышеуказанных маркеров стала регистрация коричневого окрашивания в структурах ядерного и цитоплазматического компонентов клетки в железах и строме эндометрия. Оценивали площадь иммунопозитивно окрашенных клеток (%) (ПО QuPath) и степень иммуногистохимического окрашивания (ПО ImageJ с плагином ICH Profiler). С целью обработки статистических данных применялась программы Statistica 13 (StatSoft, США) с использованием непараметрических методов статистического анализа (Humphries MP et al., 2021). Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. По результатам иммуногистохимического анализа уровень экспрессии в эндометрии ACE2 статистически значимо изменялся в ряду от нормального эндометрия в фазу секреции (62,31% (58,51% 72,31%)) к ГЭ без атипии (46,51% (9,85%; 52,33%)) и ГЭ с атипией 19,35% (7,23%; 26,52%). Схожие изменения наблюдались при оценке экспрессии уровня рецепторов к PR: 90,54% (76,32%; 93,21%) – в IV группе, 50,43% (23,34%; 58,32%) – в I, 35,12% (22,33%; 42,87%) – во II группе. Коэффициент корреляции Спирмена между уровнем экспрессии ACE2 и PR в эндометрии равнялся 0,62, что указывало на умеренную положительную связь между этими показателями. Полученные нами результаты в целом соответствуют литературным данным (Khan NA et al, 2023). В группе пациенток с эндометриоидной аденокарциномой (III) доля ACE-2-иммунопозитивных клеток составила 56,31% (43,52%; 62,61%), а PR-позитивных клеток – 8,21% (7,63%; 12,33%), (коэффициент корреляции – 0,57).

Заключение. Полагаем, что обнаруженные особенности состояния эндометриальной РАС могут способствовать развитию опухолевой прогрессии посредством стимуляции активности факторов, которые влияют на пролиферацию, ангио- и неоваскулогенез. Результаты данного исследования могут быть положены в основу разработки программного обеспечения для оценки риска малигнизации предопухолевых заболеваний эндометрия. Изменение экспрессии ACE-2 в условиях прогестеронового влияния требует дальнейшего изучения.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ БИФУРКАЦИИ ТРАЕКТОРИИ
ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ НЕЙРАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В КУЛЬТУРЕ IN
VITRO**

Золкин А.Г.^{1,2}, Галиакберова А.А.^{3,4}, Артюхов А.С.^{3,4}, Дашинимаяв Э.Б.^{1,3,4,5,6}

¹Московский Физико-Технический Институт (МФТИ)

²Сколковский институт науки и технологий (Сколтех)

³Институт трансляционной медицины РНИМУ им. Пирогова

⁴НИИ молекулярной и клеточной медицины РУДН

⁵Институт Биологии Развития (ИБР) РАН

⁶Бурятский Государственный Университет.

**DETERMINATION OF BIFURCATION PARAMETERS OF THE
DIFFERENTIATION TRAJECTORY OF HUMAN NEURAL CELLS IN VITRO**

Zolkin A.G.^{1,2}, Galiakberova A.A.^{3,4}, Artyukhov A.S.^{3,4}, Dashinimaev E.B.^{1,3,4,5,6}

¹Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT)

²Skolkovo Institute of Science and Technology (Skoltech)

³Institute of Translational Medicine of the Pirogov Russian National Research Medical
University

⁴Research Institute of Molecular and Cellular Medicine of the Peoples' Friendship University of
Russia

⁵Institute of Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences (IDBRAS)

⁶Buryat State University

Введение. Поиск факторов, влияющих на дифференцировку нейральных стволовых клеток (НСК), является важным не только для фундаментальной нейробиологии, но и для разработки методов лечения и моделирования заболеваний. В ходе работы были использованы данные scRNA-Seq НСК, полученных из ИПСК с помощью Dual SMAD ингибирования. Клетки далее были культивированы в течение 5 и 25 пассажей, спонтанно дифференцируясь, затем их РНК была выделена и секвенирована. Выравнивание прочтений на референсный геном GRCh38, кластеризация и оценка зрелости транскриптов позволили выделить глиальное и нейрональное направления клеточной судьбы, построить траектории дифференцировки, выделить типы клеток в кластерах.

Материалы и методы. Нами был проведён анализ секвенирования РНК единичных клеток (Cell Ranger) нейтральных предшественников и анализ дифференциальной экспрессии (R, Seurat, DeSeq) для выявления наиболее экспрессированных транскриптов в каждом кластере по сравнению с остальными. Впоследствии были построены траектории дифференцировки и созревания транскриптов (Seurat, Scanpy). Созданы AAV-векторы для изучения воздействия целевых генов на дифференцировку.

Результаты и обсуждение. На основе этого анализа нам удалось выделить несколько известных транскрипционных факторов, возникающих на стадии незрелой глии: SOX6, GLIS3. Также для незрелых нейронов: EBF1, EBF2, SRRM4.

Интересен обнаруженный нами на глиальном пути транскрипт ENSG00000243620. Он присутствует как в незрелой глии, так и в кластерах, относящихся к НСК на ранней стадии глиальной траектории, делая его наиболее ранним маркером из обнаруженных. Транскрипт по информации базы данных GTEx экспрессируется практически исключительно в мозжечке мозга человека. Поскольку транскрипт простирается на ~460 т.п.о и фланкирован гипотетическим белком (leucine-rich repeat extensin-like protein 5, LRRP5) и нк-РНК с мотивом цинкового пальца (LOC112268449, LNC449), мы оценили корреляцию между степенью экспрессии двух этих частей, и пришли к выводу о том, что транскрипт экспрессируется равномерно.

Пики покрытия секвенирования далеко не всегда совпадают с указанными в базах данных NCBI и GENCODE для этого гена экзонами, указывая на возможные неточности в нынешних представлениях о структуре этого гена. Проведённые предсказания инструментами GeneMark и AUGUSTUS с учётом полученных данных также не совпадают с находящимися в базе, однако участки LRRP5 и LNC449 на концах гена предсказываются всеми инструментами и наблюдаются в покрытии.

Заключение. Таким образом, мы полагаем, что обнаруженные нами транскрипционные факторы (GLIS3, SOX6, EBF1, EBF2, SRRM4) являются перспективными целями для воздействия, однако структура ENSG00000243620 может отличаться от находящейся в базах данных.

ВЛИЯНИЕ МИКРОПЛАСТИКА НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО КОЛИТА

Золотова Н.А., Силина М.В., Джалилова Д.Ш., Цветков И.С., Макарова О.В.
НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В.
Петровского", Москва, natashazltv@gmail.com

EFFECT OF MICROPLASTIC ON THE SEVERITY OF EXPERIMENTAL CHRONIC COLITIS

Zolotova N.A., Silina M.V., Dzhaililova Dz.Sh., D.N. Tsvetkov I.S.
*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific
institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow*

Введение. Загрязнение окружающей среды микропластиком (МП) может оказывать негативное влияние на здоровье человека. Выявлено, что у больных с воспалительными заболеваниями кишечника содержание МП в кале выше, чем у здоровых людей, и существует положительная корреляция между концентрацией МП в фекалиях и тяжестью течения заболевания [Yan Z., 2022]. Экспериментальных исследования указывают, что потребление МП может усугублять течение колита. Однако данные единичны и фрагментарны. Цель работы – оценить влияние микропластика на тяжесть течения хронического колита у мышей.

Материалы и методы. Половозрелых самцов мышей C57BL/6 разделили на 4 группы по 8 животных: 1) К – контроль, на протяжении 12 недель получали дистиллированную воду, 2) МП – потребление микропластика, на 12 недель воду в поилках заменяли на суспензию 10 мг/л полистирольных (PS) микросфер диаметром 5 мкм (79633, Sigma-Aldrich) в дистиллированной воде, 3) СС – хронический колит, начиная с 8, 29 и 50 дня эксперимента на 7 дней воду в поилках заменяли на 1% раствор DSS (Dextran sulfate sodium salt, Mr ~40,000, AppliChem), 4) МП+СС – хронический колит на фоне потребления микропластика. Животных выводили из эксперимента на 84 день методом цервикальной дислокации под эфирным наркозом. Проводили морфофункциональное исследование дистального отдела ободочной кишки. Оценивали распространенность язвенно-воспалительного процесса и воспалительную инфильтрацию (гематоксилин и эозин), объемную долю бокаловидных клеток и содержание в них высокосульфатированных и

нейтральных муцинов (окраска альциановым синим, ШИК-реакция), количество эндокринных клеток (антитела к хромогранину А).

Результаты и обсуждение. У здоровых мышей потребление частиц микропластика не приводило к развитию патологических изменений в ободочной кишке, что согласуется с данными литературы. Наблюдалось увеличение содержания клеток в СПСО ободочной кишки, снижение объемной доли бокаловидных клеток и содержания в них высокосульфатированных муцинов, увеличение числа хромогранин А-позитивных эндокринных клеток в дистальном отделе ободочной кишки возрастало. Наблюдаемые нами изменения указывают на повышение проницаемости эпителиального барьера и активацию адаптивных реакций.

В группах хронического колита с и без МП в ободочной кишке мы наблюдали поверхностные эпителизированные язвы, выраженную лимфоцитарно-плазмоцитарную воспалительную инфильтрацию, нарушение архитектоники крипт и крипт-абсцессы, снижение объемной доли бокаловидных клеток и содержания в них сульфомуцинов, что соответствует литературным данным о хроническом ДСН-индуцированном колите у мышей и умеренной активности язвенного колита у человека.

Потребление МП при хроническом колите привело к большей распространенности всех патологических изменений в целом и язв в частности, к большему числу крипт-абсцессов, а также к увеличению числа эндокринных клеток. Таким образом, микропластик усугубляет течение хронического экспериментального колита.

Заключение. У здоровых мышей воздействие микрочастиц полистирола диаметром 5 мкм в течение 12 недель в дозе 1,48 мг/кг/сут ($2,17 \times 10^7$ частиц/кг/сут) не вызывало патологических изменений в ободочной кишке у мышей, но наблюдались изменения эпителиального барьера, указывающие на повышение его проницаемости. При хроническом колите без микропластика и на фоне потребления микропластика изменения в ободочной кишке были аналогичными, но распространённость патологических изменений и число хромогранин А-позитивных эндокринных клеток были значительно выше у животных, потреблявших микропластик. Следовательно, потребление микропластика приводит к более тяжелому течению хронического колита.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ (№ 24-24-00173).

**ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ
РАСПРОСТРАНЕНИЯ КАЛЬЦИЕВЫХ ВОЛН В МОНОСЛОЕ
КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ОТЕКА КЛЕТОК**

Казакова М.А.^{1,2}, Киселева Д.Г.^{1,2}, Маркина Ю.В.^{1,3}, Маркин А.М.^{1,3,4}

¹ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, *maria-kazakova99@yandex.ru*

²ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

³Медицинский университет Петровского, Москва

⁴ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва

**ASSESSMENT OF CHANGES IN THE SPATIAL HETEROGENEITY OF
CALCIUM WAVE PROPAGATION IN A CARDIOMYOCYTE MONOLAYER UNDER
DIFFERENT DEGREES OF CELL EDEMA**

Kazakova M.A.^{1,2}, Kiseleva D.G.^{1,2}, Markina Yu.V.^{1,3}, Markin A.M.^{1,3,4}

¹*Petrovsky national research centre of surgery, Moscow*

²*Lomonosov Moscow State University, Moscow, maria-kazakova99@yandex.ru*

³*Petrovsky Medical University, Moscow*

⁴*RUDN University, Moscow*

Введение. Современные исследования показывают, что одной из причин возникновения аритмий при различных видах кардиомиопатий является отек миокарда – накопление жидкости в интерстициальных и/или внутриклеточных компартментах. Этот отек нарушает нормальное проведение электрических сигналов, создавая пространственную неоднородность, гетерогенность, которая может вызывать жизнеугрожающие нарушения ритма. Хотя методы визуализации, такие как МРТ, позволяют обнаружить зоны отека у пациентов, механизмы, с помощью которых они провоцируют аритмии, изучены недостаточно. Целью данного исследования является разработка экспериментальной модели, которая воспроизводит пространственную гетерогенность, возникающую при отёке миокарда. На основе полученных данных планируется создание математической модели, способной прогнозировать риск развития аритмий у пациентов с кардиомиопатиями.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на первичных кардиомиоцитах, выделенных из сердца новорожденных крыс линии Sprague Dawley. Клетки

культивировали в виде монослоя на чашках Петри, предварительно обработанных фибронектином. Для создания условий клеточного отека клетки подвергали воздействию гипоосмолярных растворов Тироде (0.75T и 0.5T), полученных путем снижения концентрации NaCl, в сравнении с изоосмолярным контролем (1T). Для регистрации кальциевой активности использовали флуоресцентный краситель Fluo-4. Запись кальциевых волн производилась на микроскопе Olympus MVX 10 с EMCCD-камерой (Andor iXon3) при электрической стимуляции клеток. Первичная обработка видео и анализ параметров проведения (активационные карты и векторные поля скоростей волн) выполнялись с помощью специализированного программного пакета COSMAS в среде Matlab. На основании векторных полей высчитывалась метрика «гетерогенность векторного поля» (Vector Field Heterogeneity, VFH), обеспечивающая количественную оценку степени дезорганизации процессов распространения электрических импульсов в сердечной ткани.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования было показано, что клеточный отёк, смоделированный с использованием гипоосмолярных растворов, является мощным аритмогенным фактором. В нормальных условиях (1T) наблюдалось равномерное и однородное распространение кальциевой волны; параметр гетерогенности VFH составил 0.271. При умеренном отёке (0.75T) формировались устойчивые спиральные волны типа re-entry, что соответствует механизму желудочковой тахикардии *in vivo*; при этом VFH увеличился до 0.477. Более выраженный отёк (0.5T) приводил к полной дезорганизации проведения, проявлявшейся в виде множественных хаотичных очагов возбуждения, аналогичных фибрилляции; VFH при этих условиях равнялся 0.637. Количественный анализ карт скорости проведения подтвердил формирование выраженной пространственной гетерогенности: в условиях отёка возникали локализованные зоны с резким снижением проводимости или полным блоком, которые окружали немногочисленные активные очаги. Это указывает на то, что миокардиальный отёк сам по себе способен инициировать жизнеугрожающие аритмии. Основной механизм заключается в нарушении электрофизиологической целостности ткани: набухание клеток создаёт функциональные блоки проведения, фрагментирующие волну возбуждения и способствующие развитию re-entry и хаотичной активности.

Заключение. Разработанная экспериментальная модель воспроизводит ключевые механизмы аритмогенеза, характерные для кардиомиопатий, а выявленные паттерны (спиральные волны, множественные очаги возбуждения) и количественные параметры гетерогенности создают основу для построения математической модели прогнозирования риска аритмий.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-75-10026).

ПРОЦЕССЫ ГИПОКСИИ И АПОПТОЗА В ПЛАЦЕНТАХ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ПОСЛЕ COVID-19

Казачков Е.Л., Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А.

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

doctorkel@yandex.ru

HYPOXIA AND APOPTOSIS IN PLACENTAS OF CONVALESCENTS AFTER COVID-19

Kazachkov E.L., Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, doctorkel@yandex.ru

Введение. В современной литературе продолжают накапливаться сведения об изменениях в плаценте при COVID-19. Причём подавляющее большинство работ посвящено изучению плацентарных нарушений при острой COVID-19. Число исследований, посвященных анализу состояния плацент у реконвалесцентов после перенесенной COVID-19 в разных гестационных сроках, ограничено, данные их противоречивы.

Цель исследования – оценить выраженность процессов гипоксии и апоптоза в плацентах при доношенной беременности у реконвалесцентов, перенесших COVID-19 в разные гестационные сроки.

Материалы и методы. Основную группу исследования составили 45 плацент от беременных, родивших на доношенном сроке в период реконвалесценции после COVID-19, перенесенной в разных триместрах беременности. В связи с этим сформировано 3 подгруппы наблюдений: 1-я подгруппа – 15 плацент от беременных, перенесших COVID-19 в I триместре, 2-я подгруппа – 15 плацент от женщин, перенесших COVID-19 во II

триместре, 3-я подгруппа – 15 плацент от пациенток, перенесших COVID-19 в III триместре гестации. Группу сравнения (с) составили 15 плацент от беременных без COVID-19 в период гестации, родивших на доношенном сроке. Оценивали уровни экспрессии иммуногистохимических (ИГХ) маркеров гипоксии (индуцированный гипоксией фактор 1 α (HIF-1 α), эритропоэтин (ЕРО)) и апоптоза (Caspase-3) путем измерения площади коричневого окрашивания в цитоплазме клеток синцитиотрофобласта. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,008$ с учетом поправки Бонферрони при множественных сравнениях.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлено, что в плацентах реконвалесцентов при любом триместре манифестации COVID-19 отмечаются статистически значимо более высокие уровни экспрессии HIF -1 α ($p_{1,c} < 0,001$, $p_{2,c} = 0,001$, $p_{3,c} < 0,001$) и ЕРО ($p_{1,c} = 0,005$, $p_{2,c} < 0,001$, $p_{3,c} < 0,001$) в сравнении с плацентами беременных без COVID-19, что отражает длительное гипоксическое воздействие на плод после перенесенной инфекции, вне зависимости от срока гестации в период острой инфекции. Регистрируется увеличение уровня экспрессии ЕРО в плацентах пациенток, перенесших COVID-19 во II ($p_{1,2} = 0,015$) и III ($p_{1,3} = 0,004$) триместрах в 2,2 и 3,5 раза соответственно относительно плацент пациенток, перенесших COVID-19 в I триместре. Статистически значимо высокие уровни экспрессии Caspasa-3 выявляются в плацентах реконвалесцентов при манифестации COVID-19 во I/II триместре ($p_{1,c} = 0,001/p_{2,c} = 0,001$) в сравнении с плацентами пациенток без COVID-19. В плацентах реконвалесцентов при манифестации COVID-19 в III триместре уровень экспрессии Caspasa-3 выше в сравнении плацентами женщин без COVID-19, но статистически значимых различий не получено ($p_{3,c} = 0,011$).

Заключение. Выявленный характер гипоксических и альтеративных изменений в плацентах свидетельствует о развитии у реконвалесцентов на доношенном сроке беременности длительно текущей хронической плацентарной недостаточности смешанного генеза на фоне нарушения баланса про- и антиапоптотических процессов, причём независимо от триместра манифестации COVID-19.

РОЛЬ КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ (COMT) В ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Карягина В.Е.^{1,2}, Стальнова Д.С.², Ганцова Е.А.^{2,3}, Иванов М.Э.¹, Силачев Д.Н.¹,
Ельчанинов А.В.^{2,3}, Фатхудинов Т.Х.², Сопова Ю.В.⁴, Леонова Е.И.⁴, Вишнякова П.А.^{1,2}

¹ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, vuryazhkina.viktoriya@mail.ru

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»,
НИИ молекулярной и клеточной медицины, Москва

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», НИИ
морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, Москва

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Центр
трансгенеза и редактирования генома, Санкт-Петербург

THE ROLE OF CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE (COMT) IN PRE- ECLAMPSIA AND TRAUMATIC BRAIN INJURY

V. Karyagina.^{1,2}, D. Stalnova², E. Gantsova^{2,3}, M. Ivanov¹, D. Silachev.¹,
A. Elchaninov^{2,3}, T Fatudinov², Y. Sopova⁴, Leonova E.⁴, Vishnyakova P^{1,2}

¹Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics,
Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Moscow

²Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific
Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", 3 Tsurupa Street, 117418 Moscow

³Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, Peoples' Friendship University of
Russia (RUDN University). 6 Miklukho-Maklaya Street, Moscow

⁴Center of Transgenesis and Genome Editing, St. Petersburg State University, St.
Petersburg, Russia.

Введение. Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) – фермент, кодируемый геном COMT, играет важнейшую роль в метаболизме катехоламиновых нейротрансмиттеров, таких как дофамин, норадреналин и адреналин. Нарушение регуляции катехоламиновой нейротрансмиссии является ключевым фактором в патогенезе широкого спектра заболеваний, включая шизофрению, биполярное расстройство, болезнь Паркинсона и тревожные расстройства. Несколько исследований показали роль гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT) в развитии преэклампсии, предоставив противоречивые данные

о связи между генетическими вариантами *SOMT* и риском этого осложнения беременности. Создания *SOMT* (катехол-О-метилтрансфераза) нокаутных моделей и их комплексная характеристика является важной и актуальной задачей современной биомедицины.

Материалы и методы. Была создана нокаутная линии мышей *SOMT*. Проводилось подтверждение нокаута на уровне ДНК, РНК и белка (секвенирование, RT-PCR, вестерн-блоттинг). Оценка преэклампсии: измерение артериальное давление неинвазивно (хвостовая манжета) определение уровень белка в моче, гистологический анализ. Проведение поведенческих тестов, таких как тест Ротарод (вращающийся стержень). Моделирование черепно-мозговой травмы (ЧМТ) для изучения роли *SOMT* в патофизиологии травматического повреждения мозга. Обработка данных и статистический анализ.

Результаты и обсуждение. Результаты позволяют предположить, что *SOMT* не играет существенной роли в развитии преэклампсии в использованной модели.

Нормальное артериальное давление и отсутствие протеинурии у *Comt*^{-/-} мышей говорят о том, что дефицит *SOMT* не вызывает гипертензию или повреждение почек, связанные с преэклампсией. Отсутствие гистологических изменений в органах говорит об отсутствии влияния *SOMT* на их структуру и функцию в условиях беременности.

Данные ПЦР в реальном времени показали сравнимую экспрессию гена *SOMT* у животных дикого типа и *SOMT*^{-/-}. Вестерн блот показал отсутствие продукции белка.

В тоже время результаты указывают на потенциальную протекторную роль *SOMT*-метаболитов при ЧМТ. Отсутствие *SOMT* приводит к ухудшению неврологических функций и увеличению повреждения мозга после травмы.

Возможно, *SOMT* участвует в регуляции уровня катехоламинов или других нейротрансмиттеров, необходимых для выживания нейронов и восстановления после травмы.

Эти результаты подтверждают потенциальную ценность *SOMT* как терапевтической мишени при ЧМТ.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют контекстно-зависимую роль *SOMT*. В условиях преэклампсии отсутствие *SOMT* не оказывает существенного влияния на ключевые признаки заболевания, по крайней мере, в использованной нами модели. Однако, при ЧМТ отсутствие *SOMT* приводит к ухудшению исходов, что указывает на

потенциальную протекторную роль СОМТ в условиях травматического повреждения мозга.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ SARS-COV-2-АССОЦИИРОВАННЫХ И
НЕАССОЦИИРОВАННЫХ МИОКАРДИТОВ В СТАРЕЮЩЕМ СЕРДЦЕ**

**Киракосьянц А.Т., Брюханов В.А., Акулова А.С., Благова О.В., Коган Е.А.,
Сыркин А.Л.**

*ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
annanazhor@mail.ru*

**MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR BIOLOGICAL FEATURES OF SARS-
COV-2-ASSOCIATED AND NON-ASSOCIATED MYOCARDITIS IN THE AGING
HEART**

**Kirakosiants A.T., Bryukhanov V.A., Akulova A.S., Blagova O.V., Kogan E.A., Syrkin A.L.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)**

Введение. Миокардиты характеризуются воспалительным поражением миокарда гетерогенной этиологии с различными клиническими проявлениями. После SARS-CoV-2 пандемии стали накапливаться данные о развитии миокардитов при коронавирусной инфекции или постковидном синдроме. Диагностика миокардита сопряжена с трудностями, связанными с проведением эндомикардиальной биопсии, однако этот метод является «золотым стандартом». Как правило, миокардит развивается у пациентов молодого и среднего возраста, поэтому случаи миокардита у пожилых пациентов вызывают особый интерес. С возрастом сердце и сосуды претерпевают физиологические и морфологические изменения, которые отражаются на функциональном состоянии. Кроме того, кардиомиоциты являются амитосеницентными клетками, а потому имеют ряд связанных со старением маркеров. Цель исследования. Изучить морфологические и молекулярно-биологические особенности старения миокарда у пациентов с миокардитами, включая миокардиты коронавирусной этиологии.

Материалы и методы. Исследование выполнено на материале 32 эндомикардиальных биопсий свободной стенки правого желудочка у пациентов с клинически подтвержденным диагнозом миокардита. Пациенты разделены на 2 группы

согласно классификации возрастов ВОЗ: I – пациенты старше 60 лет (N=17), II – пациенты моложе 60 лет (N=15). У 13 пациентов диагностирован миокардит после перенесенной коронавирусной инфекции. Материал фиксировался в 10% нейтральном формалине, осуществлялась проводка материала по стандартной методике с дальнейшим окрашиванием серийных парафиновых срезов гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. На светооптическом уровне осуществлена морфометрия липофусцина в кардиомиоцитах, оценка проводилась при помощи количественного и полуколичественного методов. Проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с маркерами: CD3, CD20 (Cell Marque), CD45, CD68, CD31, p16 (Dako), TLR4, TLR9 (GeneTex). Проведен подсчет сосудов капиллярного типа в миокарде, содержащих CD31 в эндотелиальных клетках, в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$ с расчетом медианы. При оценке экспрессии p16 оценивался % окрашенных клеток от их общего числа в 1 мм² препарата. Проведен статистический анализ непараметрическим методом для малых выборок по Манну–Уитни.

Результаты и обсуждение. При морфологическом исследовании у всех пациентов в интерстиции миокарда обнаружены лимфогистицитарные инфильтраты, причем более выраженные у пациентов моложе 60 лет. У пожилых пациентов отмечалось выраженное перинуклеарное отложение липофусцина в кардиомиоцитах с вовлечением от 10% до 85% кардиомиоцитов ($54,33 \pm 21,03$). У молодых же пациентов средние значения составили $15,33 \pm 13,47$, что отражает статистически выраженную разницу между группами. По данным ИГХ-исследования с CD3+ обнаружено, что у молодых пациентов активность Т-лимфоцитов выше, чем у пожилых пациентов в два раза. Медиана значений при оценке микроциркуляции у пациентов старше 60 лет составила 27 микрососудов, у пациентов моложе 60 лет рассчитан показатель – 157. Проведена оценка микроциркуляции с учетом этиологии миокардита. У пациентов старше 60 лет с SARS-CoV-2 + миокардитом медиана составила 29, в группе молодых пациентов – 193. При SARS-CoV-2 – миокардите отмечена более выраженная редукция микроциркуляторная русла – в группе I медиана значений составила 24, в группе II – 65. При ИГХ-исследовании экспрессии p16 в группе I выявлен широкий диапазон значений: от 10% до 83% окрашенных кардиомиоцитов в 1 мм² (медиана – 25). Экспрессия оценивалась в ядрах и цитоплазме кардиомиоцитов и имела слабый, умеренный и выраженный характер. В группе II полученные значения не превысили 18%,

(медиана – 1). При сравнении ИГХ экспрессии TLR 4 во всей выборке обнаружена тенденция к более высоким значениям TLR4 у пациентов с SARS-CoV2 + миокардитом. В группе же SARS-CoV2 – миокардита значения TLR4 преобладали у пожилых пациентов.

Заключение. С возрастом наблюдается изменение активности воспалительных процессов в миокарде. Морфологически старение миокарда характеризуется перинуклеарным накоплением липофусцина и дистрофией кардиомиоцитов, склерозом интерстиция, слабой лимфогистиоцитарной инфильтрацией, редукцией микроциркуляторного русла. В качестве ИГХ маркеров стареющего миокарда могут выступать p16INK4A и TLR4.

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ЛЕГКИЕ, ПОЧКИ, ТИМУС, СЕЛЕЗЕНКУ И УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖИВОТНЫХ С РАЗНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ

Кириллова М.В.¹, Джалилова Д.Ш.^{1,2}, Макарова О.В.¹

¹*НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, tarusyasilina99@yandex.ru*

²*Медицинский университет Петровского, Москва*

INFLUENCE OF ACUTE HYPOXIC EXPOSURE ON THE LUNGS, KIDNEYS, THYMUS AND SPLEEN AND MICRORNA EXPRESSION LEVELS IN PERIPHERAL BLOOD LEUCOCYTES IN ANIMALS WITH DIFFERENT HYPOXIA TOLERANCE

Kirillova M.V.¹, Dzhalilova D.Sh.^{1,2}, Makarova O.V.¹

¹*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow*

²*Petrovsky Medical University, Moscow*

Введение. Гипоксия является одним из факторов, регулирующих патологические процессы в организме, включая воспаление и опухолевый рост. Роль недостатка кислорода в развитии различных заболеваний изучается на моделях животных с разной устойчивостью к недостатку кислорода. Показано, что высоко- (ВУ) и низкоустойчивые к гипоксии (НУ) животные различаются по структурной организации и функциональной активности митохондрий в клетках коры головного мозга, печени и сердца. При этом

среднеустойчивых к гипоксии (СУ) особей, которые составляют наименее гетерогенную группу. часто исключают из эксперимента. Кроме того, особенности адаптации во взаимосвязи с устойчивостью к недостатку кислорода на молекулярном уровне в литературе не представлены, поэтому цель работы – выявить клеточные и молекулярно-биологические особенности адаптации к ОГН у животных с разной устойчивостью к недостатку кислорода.

Материалы и методы. Исследование выполнено на половозрелых самцах крыс Вистар в возрасте 2-3 мес (n=50). Устойчивость к гипоксии определяли однократно в барокамере на критической “высоте” по “времени жизни” (ВЖ) до принятия бокового положения. Было выделено 3 группы животных – ВУ (ВЖ <80 с n=13), НУ (ВЖ>240 с, n=12) и СУ (80 с<ВЖ<240 с, n=25). Через месяц у части животных (nВУ=7, nСУ=13, nНУ=7) моделировали ОГН в барокамере (“высота” 7000 м) в течение 1 ч, после чего их выводили из эксперимента. Животных контрольной группы не подвергали ОГН (nВУ=6, nСУ=12, nНУ=5). Проводили морфологическое и морфометрическое исследование легких, почек, тимуса и селезенки, а также методом ПЦР-РВ оценивали уровни экспрессии микроРНК miR-210-5p, miR-210-3p, miR-107-5p, miR-107-3p, miR-145-5p, miR-145-3p, miR-155-5p, miR-155-3p в лейкоцитах периферической крови. Статистическую обработку результатов проводили в Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.).

Результаты и обсуждение. При морфометрическом исследовании легких после ОГН количество нейтрофилов в межальвеолярных перегородках возрастало только у ВУ крыс. Только у СУ и НУ отмечали гиалиново-капельную и зернистую дистрофию эпителия извитых канальцев, в то время как у ВУ таких изменений не выявлено. При морфометрическом исследовании органов иммунной системы – тимуса и селезенки, показано, что у НУ к недостатку кислорода крыс соотношение объемной плотности коркового и мозгового вещества долек тимуса было больше, чем у ВУ и СУ.

В ходе анализа уровней экспрессии микроРНК в лейкоцитах периферической крови после ОГН уровни экспрессии miR-210-5p и miR-210-3p снижались у ВУ и НУ к гипоксии животных, но не у СУ. При этом только у ВУ отмечалось снижение уровней miR-155-5p и miR-155-3p, а у СУ – miR-107-3p. Также после ОГН уровень экспрессии miR-210-5p был выше у СУ к недостатку кислорода животных по сравнению с ВУ и НУ, а miR-107-3p и miR-155-5p – выше у НУ, чем у СУ.

Известно, что при воздействии гипоксии увеличивается уровень экспрессии и содержание HIF (Hypoxia-Inducible Factor). Белок HIF-1 α является активатором для miR-210, но в то же время мишенью для miR-155, которая ингибирует его трансляцию. Кроме того, микроРНК miR-155 способна подавлять экспрессию регулятора клеточного ответа на воспаление NF- κ B, который имеет сайты связывания и ингибирует miR-210. Так, более выраженное изменение уровней экспрессии этих микроРНК у ВУ (снижение miR-210-5p, miR-210-3p, miR-155-5p и miR-155-3p) свидетельствует о более активном ответе на ОГН и быстрой адаптации к ней.

Заключение. Таким образом, ОГН вызывает выраженные изменения уровней экспрессии микроРНК в лейкоцитах периферической крови и морфофункциональные изменения во внутренних органах у ВУ, НУ и СУ к недостатку кислорода животных.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда №25-15-00117.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПУЛЛОВ ЛПНП НА СЕКРЕТОМ МАКРОФАГОВ

***Киселева Д.Г.^{1,2}, Хованцева У.С.^{1,3}, Чередниченко В.Р.¹, Зиганшин Р.Х.⁴, Гончарова К.Д.¹,
Кириченко Т.В.^{1,3}, Маркин А.М.^{1,3,5}***

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва,
kiseleva.dg@gmail.com

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

³Медицинский университет Петровского, Москва

⁴ФГБНУ ГНЦ «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А.
Овчинникова» РАН, Москва

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF DIFFERENT LDL POOLS EFFECT ON THE MACROPHAGES' SECRETOME

***Kiseleva D.G.^{1,2}, Khovantseva U.S.^{1,3}, Cherednichenko V.R.^c, Ziganshin R.Kh.⁴, Goncharova
K.D.¹, Kirichenko T.V.^{1,3}, Markin A.M.^{1,3,5}***

¹Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, *kiseleva.dg@gmail.com*

²Lomonosov Moscow State University

³*Petrovsky Medical University, Moscow*

⁴*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry Russian Academy of Sciences,
Moscow*

⁵*Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow*

Введение. Все существующие в настоящее время теории, объясняющие процесс формирования первичного атеросклеротического поражения, подчеркивают важную роль липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в развитии атеросклероза. В то же время многочисленные исследования указывают на противоречивые результаты относительно интернализации нативных ЛПНП и их модификаций и дальнейшего накопления холестерина клетками. Мы предполагаем, что различные свойства самих частиц ЛПНП, а именно, их белковый состав, вероятно, могут обуславливать различную степень накопления холестерина клетками, а также различную степень воспаления.

Цель исследования: оценить влияние различных пуллов ЛПНП, полученных от пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), на секрет макрофагов и потенциал развития воспаления.

Материалы и методы. ЛПНП были выделены с помощью стандартного протокола последовательного ультрацентрифугирования образцов плазмы с наложением растворов КВг различной плотности ($1.019 < d < 1.063$ г/мл). ЛПНП были получены из плазмы пациентов с хроническими ССЗ и СД 2 типа (ЛЭК РНЦХ им. Б.В. Петровского №5 от 11 декабря 2022 г.). Для определения протеома секрета использовались пробы культуральной жидкости после инкубации моноцитарной клеточной линии ТНР-1, индуцированной в макрофаги М0 (макрофаги), с различными пробами ЛПНП, а для определения протеомного профиля ЛПНП были использованы аликвоты самих пуллов. Хромато-масс-спектрометрию всех образцов проводили на хроматографе Ultimate 3000 Nano LC System с масс-спектрометром Orbitrap Tribrid Lumos mass spectrometer. Полученные данные анализировали с использованием MaxQuant 2.4.2.0 и Perseus 2.0.10.0, а также с помощью программного языка Python.

Результаты и обсуждение. По итогам анализа белкового состава в 24 пуллах ЛПНП было обнаружено 242 белка. Статистический анализ показал разницу для контрольных образцов и ЛПНП от пациентов с СД 2 типа, а также пуллов от пациентов с хроническими ССЗ. Для ЛПНП от пациентов с СД 2 типа характерны пониженные уровни системы

комплемента С1 и С9, а также IgM более, чем в 4 раза по сравнению с контролем. В ЛПНП от пациентов с хроническими ССЗ также наблюдаются пониженные уровни белков, связанных с иммуноглобулинами (IGLC2, IGKV1-16), однако эффект значительно меньше по сравнению с группой СД 2 типа (менее чем в 4 раза). Под воздействием различных пуллов ЛПНП макрофаги демонстрировали разницу в секреции таких хемокинов, как CCL2, CCL3, CCL4, а также IGHG1 и IGHG2. Предположительно, ЛПНП могут доставлять необходимые белковые молекулы к очагам воспаления или в клетку. В связи с этим, обнаруженные нами белки могут служить маркерами системных нарушений организма, приводящих к развитию атеросклероза, а также вызывать различную воспалительную реакцию клеток.

Заключение. Таким образом, различный протеомный состав ЛПНП предположительно может играть одну из ключевых ролей в активации различного иммунного ответа макрофагов.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (НИОКТР № 125021302131-7).

МАКРОФАГИ С НОКДАУНОМ ГЕНОВ SCN1B И GSDMD КАК КЛЕТОЧНЫЙ АГЕНТ ПРИ ЛИПОПОЛИСАХАРИД-ИНДУЦИРОВАННОМ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС СИНДРОМЕ

Киселева В.В.^{1,2}, *Цветков И.С.*³, *Багдасарян А.А.*^{1,2}, *Карягина В.Е.*^{1,2},
*Карпулевич Е.А.*⁴, *Машкова О.*⁴, *Мирошниченко Е.А.*^{2,3}, *Рябова А.*⁵, *Сентябрева А.В.*^{2,3},
Ельчанинов А.В.^{1,2,3}, *Косырева А.М.*^{2,3}, *Вишнякова П.А.*^{2,3}, *Фатхудинов Т.Х.*^{1,2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»,

victoria.kurnosova.1991@gmail.com

²НИИ молекулярной и клеточной медицины ФГАОУ ВО "Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы"

³НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский
научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

⁴ФГБУН Институт системного программирования им. В.П. Иванникова
Российской академии наук (ИСП РАН)

⁵*Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук*

**MACROPHAGES WITH KNOCKDOWN OF SCN1B AND GSDMD GENES AS A
CELLULAR AGENT IN LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED ACUTE
RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME**

Kiseleva V.V.^{1,2}, *Tsvetkov I.S.*³, *Bagdasaryan A.A.*^{1,2}, *Karyagina V.E.*^{1,2},

*Karpulevich E.A.*⁴, *Mashkova O.*⁴, *Miroshnichenko E.A.*^{2,3}, *Ryabova A.*⁵, *Sentyabreva A.V.*^{2,3},

Elchaninov A.V.^{1,2,3}, *Kosyreva A.M.*^{2,3}, *Vishnyakova P.A.*^{2,3}, *Fatkhudinov T.K.*^{1,2,3}

¹*V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and
Perinatology, victoria.kurnosova.1991@gmail.com*

²*Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, Peoples' Friendship University
of Russia (RUDN University)"*

³*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific
Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"*

⁴*V.P. Ivannikova Institute of System Programming Russian Academy of Sciences*

⁵*Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences*

Введение. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является тяжелым осложнением инфекционно-воспалительных заболеваний с высоким уровнем летальности. Макрофаги (МФ) играют ключевую роль в патогенезе ОРДС. Баланс между провоспалительным и противовоспалительным фенотипами МФ во многом определяет исход заболевания. Было выдвинуто предположение, что введение МФ с противовоспалительным фенотипом на ранних стадиях заболевания будет приводить к снижению воспалительных реакций, что, в свою очередь, может смягчить течение или даже предотвратить развитие ОРДС. Соответственно, целью исследования стал поиск генов, воздействие на которые может индуцировать поляризацию МФ в противовоспалительный фенотип, а также оценка влияния системного введения модифицированных МФ на течение ОРДС, индуцированного ЛПС, у крыс.

В работе были использованы следующие методы: энричмент - анализ дифференциально экспрессированных генов макрофагов крысы после поляризации с использованием липополисахарида (ЛПС) стенки грамотрицательных бактерий (M1 или провоспалительные МФ) или коктейля цитокинов IL-4+IL-10 (M2 или противовоспалительные МФ) для поиска генов мишеней; подбор siРНК к целевым генам;

описание морфологии, метаболического состояния (FLIM) и секрета МФ после трансфекции, а также оценка влияния внутривенного введения модифицированных МФ на течение ЛПС-индуцированного ОРДС у крыс. Статистический анализ был проведен в программе GraphPad Prism v.8. Для сравнения групп использовали непараметрические критерии Манна-Уитни (Mann-Whitney U test) и Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) с пост-хок тестированием по Данну (Dunn's post hoc test), а также однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Уровень статистической значимости устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Анализ топ-20 обогащенных сигнальных путей биологических процессов выявил, что путь GO (gene ontology):0009605 (ответ на внешний стимул) входит в число наиболее значимых как для генов с повышенной, так и пониженной экспрессией при обоих типах поляризации (ЛПС и IL4+IL10). Особый интерес представляют гены с противоположной динамикой экспрессии при ЛПС- и IL4+IL10-стимуляции, воздействие на которые может индуцировать интересующий фенотип макрофагов. В частности, подавление экспрессии генов *Scn1b* и *Gsdmd* может способствовать поляризации в IL4+IL10-подобный фенотип. Было выявлено, что трансфекция макрофагов крысы с использованием siRNA к генам *Scn1b* и *Gsdmd* приводила к снижению уровней экспрессии гена *Scn1b* в 4,8 (SD \pm 1,9) и 4,1 (SD \pm 1,6) раза относительно ауто- и отрицательного контроля соответственно ($p < 0,0001$), тогда как уровень экспрессии гена *Gsdmd* повышался в 0,9 (SD \pm 0,2) раза относительно ауто-контроля, но снижался в 1,8 (SD \pm 0,3) раза относительно отрицательного контроля ($p=0,0005$) (one-way ANOVA). Макрофаги после трансфекции siRNA к генам *Scn1b* и *Gsdmd* приобретали удлиненную форму. Frances Y. McWhorter и соавт. показали, что удлиненная форма макрофагов более характерна для противовоспалительного фенотипа макрофагов (1). Параметры продолжительности жизни флуоресценции эндогенного флуорофора NADH методом микроскопической визуализации времени жизни флуоресценции (fluorescence lifetime imaging microscopy, FLIM) показало значимо низкое отношение процентных вкладов свободных (a1) к связанным с белком (a2) формам NAD(P)H после проведения трансфекции к целевым генам относительно необработанных клеток (one-way ANOVA, M0 vs Mt, $p = 0.0128$).

Продукцию цитокинов (секретом макрофагов) оценивали косвенно при культивировании мезенхимальных стволовых клеток крысы (МСК) и клеток глиобластомы крысы 10-17-2 в кондиционированной среде макрофагов в МТТ-тесте, скрач-тесте и для глиобластомы 10-17-2 при длительном культивировании в кондиционированной среде. И МСК и клетки глиобластомы сохранили жизнеспособность в присутствии кондиционированной среды выше 50%, однако кондиционированная среда макрофагов с нокдауном генов *Gsdmd* и *Scn1b* значительно сохраняла высокий уровень жизнеспособности (Kruskal-Wallis test, p (MSC) <0.0001 , p (10-17-2) = 0.0003). Известно, что взаимодействие МСК и макрофагов является критичным для поддержания благоприятного микроокружения во многих тканях. Было показано, что противовоспалительные макрофаги способствуют пролиферации, миграции и росту МСК. С другой стороны, провоспалительные макрофаги приводят к снижению пролиферативной активности МСК и способствуют активации апоптоза. Считается, что макрофаги, стимулированные противовоспалительными цитокинами, проявляют меньшую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток за счет выработки противовоспалительных цитокинов, например, IL-10, TGF- β , и хемокинов CCL22 и CCL17.

Внутривенное введение макрофагов с нокдауном генов *Gsdmd* и *Scn1b* крысам Sprague-Dawley после интратрахеального введения ЛПС привело к снижению уровня экспрессии гена провоспалительного цитокина - интерлейкина 18 (IL-18) ($p=0,0320$, Kruskal-Wallis test) и гена ингибитора матриксной металлопротеиназы 2 (TIMP2) ($p=0,0320$, Kruskal-Wallis test) по сравнению с группой крыс с ОРДС. При этом было выявлено увеличение экспрессии гена фактора некроза опухоли альфа (TNF alpha) (0,0430, Kruskal-Wallis test). Относительный уровень белка маркера провоспалительных макрофагов CD86 не значительно снижался при введении макрофагов с нокдауном генов *Gsdmd/Scn1b* после интратрахеального введения ЛПС.

Через 24 часа после интратрахеального введения ЛПС и при введении интактных макрофагов и при введении макрофагов с нокдауном генов *Gsdmd/Scn1b* наблюдались десквамация бронхиального эпителия, утолщение межальвеолярных перегородок за счет выпота, наличие лейкоцитарных узелков и внутриальвеолярного отека. В легких крыс, которым после интратрахеального введения ЛПС вводили макрофаги с нокдауном генов *Gsdmd* и *Scn1b*, отмечалось нарушение целостности бронхиального эпителия, в просветах

бронхов обнаруживались нейтрофилы, внутриальвеолярный отек с примесью эритроцитов и утолщение межальвеолярных перегородок. Хотя значимых различий в количестве нейтрофилов в межальвеолярных перегородках между группами выявлено не было, в группе с модифицированными макрофагами наблюдалась тенденция к их снижению.

Заключение. Таким образом, снижение уровня экспрессии генов *Scn1b* и *Gsdmd* в макрофагах крысы приводит к поляризации макрофагов в противовоспалительный фенотип, о чем свидетельствует наличие морфологических (удлинение клеток) и метаболических изменений (изменение соотношения форм NAD(P)H), а также профиль секретируемых цитокинов. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования макрофагов с модифицированной экспрессией генов *Scn1b* и *Gsdmd* для снижения воспалительного ответа. Однако, несмотря на обнаруженные *in vitro* выраженные клеточные и молекулярные изменения, в эксперименте *in vivo* применение генетически модифицированных клеток в условиях острого воспаления, вызванного ЛПС, не привело к ожидаемым результатам, что требует дальнейшего изучения механизмов взаимодействия модифицированных макрофагов с тканевым микроокружением и оптимизации протоколов их применения.

Работа поддержана грантом РФФ 24-25-00203, государственным заданием Министерства образования и науки 123030700103-6, государственным заданием Министерства Здравоохранения РФ 125050605838-9.

**ВЛИЯНИЕ ЛПНП НА СВОЙСТВА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК
EA.HY926 В УСЛОВИЯХ 2D и 3D КУЛЬТИВИРОВАНИЯ**

Колтунов А.А.¹, Киселева Д.Г.^{2,3}, Казакова М.А.^{2,3}, Гончарова К.Д.²,

Чередниченко В.Р.², Хованцева У.С.^{2,4}, Маркин А.М.^{2,4,5}

¹ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный,
alex.koltunov00@mail.ru

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»,
Москва

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»
⁴Медицинский университет Петровского, Москва

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»,
Москва

**THE EFFECT OF LDL ON THE PROPERTIES OF EA.HY926 ENDOTHELIAL
CELLS IN 2D AND 3D CULTIVATION MODELS**

Koltunov A.A.¹, Kiseleva D.G.^{2,3}, Kazakova M.A.^{2,3}, Goncharova K.D.²,

Cherednichenko V.R.², Khovantseva U.S.^{2,4}, Markin A.M.^{2,4,5}

¹*Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, alex.koltunov00@mail.ru*

²*Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow*

³*Lomonosov Moscow State University*

⁴*Petrovsky Medical University, Moscow*

⁵*Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow*

Введение. Атеросклероз представляет собой хронический воспалительный процесс, затрагивающий сразу множество биохимических процессов и типов клеток. При этом эндотелиальные клетки являются первичным сенсором повышенного уровня ЛПНП в крови, как одного из основных факторов риска развития атеросклероза. Потенциальное нарушение проницаемости эндотелия и дальнейшее воспаление приводит к развитию начального атеросклеротического поражения. Таким образом, цель данной работы состоит в изучении влияния воздействия ЛПНП на свойства клеточной линии эндотелиальных клеток EA.hy926 в условиях 2D и 3D культивирования для выявления наиболее оптимальных условий с точки зрения изучения развития атеросклеротического поражения.

Материалы и методы. В качестве модели была использована клеточная линия EA.hy926. Сфероиды различных размеров формировались с помощью агарозных подложек. ЛПНП были получены с помощью стандартного протокола последовательного ультрацентрифугирования образцов плазмы с наложением растворов KBr следующей плотности: $1.019 < d < 1.063$ г/мл. ЛПНП были получены из плазмы пациентов с хроническими ССЗ (ЛЭК РНЦХ им. Б.В. Петровского №5 от 11 декабря 2022 г.). Экспрессия маркеров CD31, ICAM1, IL8, CCL2 оценивалась методом ПЦР. Определение холестерина проводилось ферментативным колориметрическим методом с использованием набора Cholesterol Liquicolor. Определение концентрации белка осуществлялось по методу Лоури.

Результаты и обсуждение. В ходе экспериментов было выявлено, что наибольшая экспрессия CD31 наблюдалась в группах с малыми и большими сфероидами, однако, влияние ЛПНП не было статистически значимым. Для ICAM1 наибольшая экспрессия наблюдалась в группах монослоя, но при воздействии ЛПНП экспрессия снижалась во всех группах, при сравнении тестовых групп между собой ICAM1 экспрессировался выше в группе малых сфероидов при добавлении ЛПНП в пробы. Кроме того, при воздействии ЛПНП экспрессия хемокинов IL8 и CCL2 также снижалась при всех условиях культивирования, однако наиболее низкая экспрессия была обнаружена в группе малых сфероидов по сравнению с монослоем клеток. Было также получено статистически значимое накопление холестерина в малых сфероидах. Для остальных групп при воздействии ЛПНП не было обнаружено статистически значимых изменений в накоплении.

Заключение. Таким образом, воздействие ЛПНП приводит к схожей динамике изменения уровня экспрессии таких маркеров, как CD31, ICAM1, IL8, CCL2 в условиях 2D и 3D культивирования. Однако в модели малых сфероидов наблюдается повышенная способность клеток к накоплению холестерина.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (Грант №22-65-00089).

**РАЗРАБОТКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В БИОМАТЕРИАЛЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ,
ПОЛУЧЕННОМ С ПОМОЩЬЮ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ
БИОПСИИ**

Конева А.Е., Горюнов К.В., Глушков П.С., Хусанов Ш.С.

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

**DEVELOPMENT OF A DIAGNOSTIC MODEL FOR DETERMINING TUMOR
CELLS IN THYROID BIOMATERIAL OBTAINED THROUGH FINE- NEEDLE
ASPIRATION BIOPSY**

Koneva A.E., Goryunov K.V., Glushkov P.S., Khusanov Sh.S.

Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow

Введение. Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия является золотым стандартом в диагностике щитовидной железы, но в 20-30% случаев (David S. Cooper et al., 2009) результат цитоморфологии является неопределенным, для уточнения диагноза проводится тиреоидэктомия. После проведения операции 70-80 % узлов оказываются доброкачественными. Значительное количество пациентов с узлами щитовидной железы после биопсии подвергаются диагностической, а не терапевтической тиреоидэктомии, этот факт имеет серьезные последствия с точки зрения расходов на здравоохранение и оперативных рисков, а у пациентов возникает необходимость в пожизненной заместительной гормональной терапии. Исходя из вышесказанного, основной задачей является нахождение оптимального метода, позволяющего в полученном биоматериале отделить злокачественные клетки от нормальных. Основываясь на опыте двух международных групп, была выдвинута гипотеза, что в условиях депривации питательных веществ опухолевые клетки производят митохондриальный трансфер, а также наблюдается эффект «клеточного каннибализма». Наблюдаемые процессы позволяют отделить опухолевые клетки от здоровых (Mirosława Panasiuk et al., 2018; J. Durgan et al, 2018).

Целью исследования является создание мощных диагностических инструментов, оказывающих помощь цитопатологам в надлежащей диагностике щитовидной железы.

Материалы и методы. Биоматериал получен от пациентов с диагностированным раком щитовидной железы с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии. Клетки культивировались в среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) с добавлением

необходимых компонентов для активного роста первичной клеточной культуры рака щитовидной железы.

Культуру с характерными клеточными контактами окрашивали флюоресцентным красителем Mitotracker green. Изображения были получены с помощью прибора Image ExFluorer (LCI).

Результаты и обсуждения. Полученные изображения митохондриальной сети в клеточной культуре рака щитовидной железы подтверждают ранее описанные в научной литературе факты, могут лечь в основу диагностического метода, позволить в сжатые сроки предоставить информацию о опухолевых процессах в тканях пациента.

Заключение. Разработка моделей “in vitro” особенно актуальна в случае онкологических заболеваний, результаты являются перспективными и отвечают современным запросам развития персонализированной медицины.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ COVID-19 И В ОТДАЛЁННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Красненкова С.Ф.^{1,2}, Конторщикова А.С.³, Мидибер К.Ю.^{3,4}, Печникова В.В.³,

Зайратьянц О.В.^{1,3}, Михалёва Л.М.^{3,5}

¹ *ФГБОУ ВО Российский университет медицины, Москва*

² *ГБУ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва*

³ *НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва*

⁴ *ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва*

⁵ *ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва*

LIVER MORPHOLOGY IN COVID-19 AND IN THE LATE STAGES AFTER DISEASE

Krasnenkova S.F.^{1,2}, Kontorshchikov A.S.³, Midiber K.Yu.^{3,4}, Pechnikova V.V.³,

Zayratyants O.V.^{1,3}, Mikhaleva L.M.^{3,5}

¹ *Russian University of Medicine, Moscow, ovzair@mail.ru*

² *Research Institute for Healthcare Organization and Medicine Management, Moscow, svetaksa777@yandex.ru*

³ *Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow*

⁴ *Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow*

⁵ *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow*

Введение. Печень у больных COVID-19 является вторым по частоте поражения органом после легких, и при летальных исходах печеночная недостаточность выявляется в 58–78% наблюдений. Морфологические изменения печени и их патогенез остаются предметом обсуждения (Маев И.В. и соавт., 2022, Khan S. et al., 2025).

Цель исследования. Анализ морфологических изменений печени на материале аутопсий при COVID-19 и в отдаленные сроки после перенесенного заболевания без ее предшествующей патологии и бактериальной суперинфекции.

Материалы и методы. Изучены изменения печени 47 умерших от COVID-19 и в сроки от 40 до 300 суток после перенесенного заболевания. В исследование не включали умерших с предшествовавшими заболеваниями печени и коморбидными заболеваниями, сопровождающимися ее поражением, бактериальной суперинфекцией, а также после интенсивной терапии, превышающей 3-е суток. I группу составили 10 наблюдений (средний возраст - 75,2 года) с экссудативной фазой диффузного альвеолярного поражения (ДАП), II группу - 27 наблюдений (средний возраст - 71,7 лет) с пролиферативной или экссудативно-пролиферативной фазами ДАП, III группу - 10 наблюдений (средний возраст - 84,7 лет), умерших от острых сердечно-сосудистых заболеваний в сроки от 40 до 300 суток после перенесенной COVID-19. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, Д.Д. Зербино, проводили иммуногистохимические (ИГХ) реакции с антителами к S-белку SARS-CoV-2 и рецепторам ангиотензин превращающего фермента 2 типа (АПФ 2).

Результаты и обсуждение. Положительная ИГХ реакция с антителами к S-белку SARS-CoV-2 обнаружена в остром периоде заболевания (I и II группах наблюдений) преимущественно в цитоплазме, реже - ядрах холангиоцитов, эндотелия сосудов и мононуклеарных клетках инфильтрата портальных трактов, а также ядрах единичных гепатоцитов. Экспрессия АПФ 2 выявлена в холангиоцитах и гепатоцитах. Такие результаты подтверждают данные, полученные ранее другими авторами. В острый период COVID-19 в печени развиваются разной степени выраженности центрлобулярные некрозы

и жировой гепатоз - типичные морфологические проявления гипоксического гепатита, особенностью которого является сочетание с COVID-19-ассоциированными микроангио- и коагулопатией. Также обнаружены пролиферация и перидуктальный фиброз интрапортальных желчных протоков, которые соответствуют описанной ранее COVID-19-ассоциированной холангиопатии. У части больных в исходе заболевания формируются фиброз печени и, в отдельных наблюдениях, вторичный склерозирующий холангит. Гипоксический гепатит и холангиопатию можно трактовать как относительно неспецифические изменения (без учета ангио- и коагулопатии), их развитие характерно для различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, гипоксемии, шока и сепсиса (Сторожаков Г.И. и соавт., 2014), в частности, вторичный склерозирующий холангит у пациентов в критическом состоянии является одним из недавно выделенных синдромов постреанимационной патологии (Leonhardt et al., 2001).

Заключение. Специфическими особенностями гипоксического гепатита и жирового гепатоза при COVID-19 являются ассоциированные с этим заболеванием микроангио-, коагуло- и холангиопатия. Результаты исследования не позволяют исключить возможность цитопатического действия SARS-CoV-2 на холангиоциты и гепатоциты и его роли в патогенезе поражения печени при COVID-19. Многие другие факторы, влияние которых было исключено из материала исследования, такие, как, например, тяжелые коморбидные заболевания, бактериальная суперинфекция и гепатотоксичность лекарственных препаратов, также, безусловно, играют большую роль в патогенезе ее поражения при COVID-19.

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ НЕЙРО-ИНСУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ И ИХ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ЭНДОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

Кривова Ю.С., Прощина А.Е., Савельев С.В.

НИИ Морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, homulkina@rambler.ru

CELLULAR COMPOSITION OF THE NEURO-INSULAR COMPLEXES AND THEIR CONTRIBUTION IN THE DEVELOPMENT OF HUMAN ENDOCRINE PANCREAS

Krivova Y.S., Proshchina A.E., Saveliev S.V.

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow

Введение. Сахарный диабет - одно из самых широко распространённых заболеваний, приводящее к развитию серьезных осложнений, ранней инвалидизации и смертности. Разработка эффективных способов лечения данной патологии, в том числе за счет трансплантации панкреатических островков или восстановления массы собственных β -клеток пациента, напрямую зависит от полноты представлений о механизмах дифференцировки эндокринных клеток и морфогенеза островков поджелудочной железы (ПЖ). В литературе есть данные экспериментальных исследований об участии нервной системы в регуляции массы и созревания β -клеток, а также морфогенеза островков ПЖ при ее развитии. У человека во время пренатального онтогенеза ПЖ обильно иннервирована. Причем структуры нервной системы тесно взаимодействуют с гормоносодержащими клетками, образуя нейро-инсулярные комплексы, и с эпителиальными клетками, что свидетельствует о возможном участии нервной системы в развитии эндокринной части.

Цель исследования – изучить клеточный состав нейро-инсулярных комплексов для оценки их вклада в развитие эндокринной части ПЖ человека.

Материалы и методы. Исследование выполнено на аутопсийном материале ПЖ 15 плодов (гестационный возраст 9–25 недель) методами множественного иммунофлуоресцентного окрашивания, флуоресцентной и конфокальной микроскопии. Для оценки клеточного состава нейро-инсулярных комплексов применяли антитела к гормонам эндокринных клеток (инсулину, глюкагону, соматостатину), эпителиальному маркеру цитокератину 19 (ЦК19), фактору транскрипции PDX1, и маркеру нервной системы – нейрон-специфическому β -III тубулину (β III-тубулину) в различных

комбинациях.

Результаты и обсуждение. При помощи тройного иммунофлуоресцентного окрашивания комбинациями антител инсулин/ЦК19/ β III-тубулин и инсулин/PDX1/ β III-тубулин в составе нейро-инсулярных комплексов обнаружены клетки с иммунофенотипом, характерным для эпителиоцитов протоков – инсулин⁻/ЦК19⁺/ β III-тубулин⁻; инсулин⁻/ЦК19⁺/ β III-тубулин⁺; инсулин⁻/PDX1⁺/ β III-тубулин⁻; инсулин⁻/PDX1⁺/ β III-тубулин⁺. С 9-й недели гестационного развития такие клетки присутствовали в отдельно расположенных ганглиях, а с 14-й недели гестационного развития и в ганглиях, интегрированных с панкреатическими островками в нейро-инсулярные комплексы. Фактор транскрипции PDX1 участвует в регуляции образования дорсального и вентрального зачатков ПЖ, спецификации разных клеточных линий, а также дифференцировки и созревания β -клеток. С ранних сроков развития PDX1 выявляется в клетках презумптивной энтодермы ПЖ, а затем в ядрах эпителиоцитов протоков и ядрах β -клеток по мере их появления. При этом интенсивная совместная реакция на PDX1 и ЦК19 в клетках протоков характеризует незрелые клетки, способные к разнонаправленной дифференцировке. Присутствие в составе нейро-инсулярных комплексов инсулинонегативных клеток с окрашиванием на PDX1 и ЦК19 позволяет сделать вывод об интеграции прогениторных клеток ПЖ со структурами нервной системы во время пренатального развития, что согласуется с недавними данными, полученными на образцах ПЖ человека методом пространственной транскриптомики.

При оценке препаратов, окрашенных комбинациями антител инсулин/глюкагон/ β III-тубулин и инсулин/соматостатин/ β III-тубулин в нейро-инсулярных комплексах выявлены бигормональные инсулин⁺/глюкагон⁺ и инсулин⁺/соматостатин⁺ клетки, которые, по мнению большинства авторов, представляют собой дифференцирующиеся и созревающие эндокринные клетки.

Функциональное значение интеграции структур нервной системы с прогениторными клетками и дифференцирующимися эндокринными клетками при развитии ПЖ человека остается не ясным. Как показано в работах на мышах, структуры нервной системы оказывают негативный регуляторный эффект на пролиферацию β -клеток и стимулируют их созревание при развитии ПЖ. Причем в развивающейся ПЖ мышей клетки нервного гребня и их производных тесно ассоциированы с дифференцирующимися эндокринными

клетками, поэтому описанные регуляторные эффекты наиболее вероятно осуществляются за счет паракринных или юкстакринных воздействий. Не исключено, что сходные механизмы наблюдаются и при развитии ПЖ человека, и интеграция структур нервной системы с прогениторными клетками и дифференцирующимися эндокринными клетками в составе нейро-инсулярных комплексов необходима для регуляции массы и созревания β -клеток.

Заключение. В результате проведенного исследования получены морфологические доказательства интеграции структур нервной системы с прогениторными клетками и дифференцирующимися эндокринными клетками в развивающейся ПЖ человека, что свидетельствует об участии нервной системы в развитии эндокринной части.

ПАРАДОКС ГИБЕРНАЦИИ: РЕГРЕССИЯ СЕМЕННИКОВ И СОХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА У СИРИЙСКОГО ХОМЯКА (MESOCRICETUS AURATUS)

Кузнецова Е.В., Сухачева Т.В., Пономаренко Е.А., Ахметшина А.А., Алексанкина В.В.

НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва,

kuznetsovaekvl@gmail.com

HIBERNATION PARADOX: TESTICULAR REGRESSION AND PRESERVATION OF REPRODUCTIVE POTENTIAL IN THE SYRIAN HAMSTER (MESOCRICETUS AURATUS)

Kuznetsova E.V., Sukhacheva T.V., Ponomarenko E.A., Akhmetshina A.A., Aleksankina

V.V.

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow,

kuznetsovaekvl@gmail.com

Введение. Углубленное изучение механизмов естественного гипобиоза продиктовано широким применением индуцированной терапевтической гипотермии при различных критических состояниях и заболеваниях, а также прорывными исследованиями последних лет в области «синтетического торпора» (Wu et al., 2025). Наиболее подходящей моделью для этого являются зимоспящие млекопитающие. На протяжении спячки организм

гибернаторов подвергается постоянным стрессовым воздействиям, включая гипотермию, гипоксию, ишемию-реперфузию. Подготовка к гибернации сопровождается глубокой физиологической перестройкой, приводящей к длительному торможению гаметогенеза у самцов. Однако нарушение фертильности является обратимым за счет сохранения в период гетеротермии потенциала стволовых клеток сперматогенного эпителия. Раскрытие молекулярных основ естественной приостановки/реактивации сперматогенеза у гибернирующих видов может способствовать выявлению общих механизмов устойчивости репродуктивной системы к экстремальным условиям, а также может иметь важное значение для разработки новых стратегий сохранения мужской фертильности.

Цель исследования. Охарактеризовать морфофункциональные изменения семенников и уровня половых стероидов у самцов сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*) на разных этапах предгибернационной регрессии сперматогенеза и во время естественной гипотермии.

Материалы и методы. Исследование проведено на половозрелых самцах сирийского хомяка, разделенных на пять групп: контрольная (КГ, N=8); легкая (ЛР, N=15), сильная (СР, N=11) и полная регрессия (ПР, N=8) сперматогенеза; естественная гипотермия (ЕГ, N=7). Хомяки КГ содержались при длинном фотопериоде (16ч света: 8ч темноты) и комнатной температуре; регрессию сперматогенеза индуцировали переводом животных на короткий фотопериод (8ч света: 16ч темноты) в течение 5 недель при комнатной температуре и затем 2 недель при температуре +5 оС. Гибернирующих особей содержали при +5 оС в темноте. Температуру тела регистрировали с помощью термолотгеров ДТН5-458 (Эмбиресерч, Новосибирск), вживленных внутрибрюшинно. После эвтаназии брали пробы крови и семенники, которые взвешивали, фиксировали в модифицированном растворе Дэвидсона, заключали в парафин, изготавливали и окрашивали (гематоксилином и эозином) срезы. Определяли минимальный диаметр поперечного сечения семенного канальца (ДСК), толщину слоя сперматогенного эпителия (ТССЭ) и индекс сперматогенеза (ИС). Методом иммунофлуоресценции выявляли экспрессию виментина (ДАКО) в клетках Серотони, ядра докрашивали DAPI. В сыворотке крови с помощью ИФА определяли концентрацию тестостерона. Статистический анализ проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа и теста Тьюки, а также непараметрического критерия Краскала-Уоллиса и теста Данна.

Результаты и обсуждение. Анализ динамики массы семенника выявил 10-кратное снижение этого показателя у самцов из группы ПР по сравнению с КГ ($p < 0.001$). У гибернирующих особей отмечалась тенденция к увеличению массы семенника по сравнению с ПР. Морфологический анализ выявил прогрессирующее снижение ДСК ($F=116.1$, $p < 0.001$), ТССЭ ($F=62.3$, $p < 0.001$) и ИС по мере усиления степени регрессии сперматогенеза. Минимальные значения ДСК и толщины эпителия регистрировали у самцов с ПР ($p < 0.001$), а в период гибернации наблюдалось достоверное увеличение ($p < 0.001$ по сравнению с ПР) этих параметров. Регрессия сперматогенеза приводила к резкому снижению ($H=28.1$, $p < 0.001$) концентрации тестостерона в сыворотке крови и сопровождалась десквамацией гамет в просвет семенных канальцев, изменением формы и локализации клеток Сертоли, снижением экспрессии виментина с переходом к диффузному его окрашиванию в клетках Сертоли. При ПР в семенных канальцах сохранялись преимущественно клетки Сертоли и сперматогонии, а у гибернирующих особей выявлялись все последующие стадии сперматогенеза.

Заключение. Подготовка к гибернации сопровождается постепенной атрофией сперматогенного эпителия и снижением дифференцировки половых клеток с последующим блоком сперматогенеза. Во время гибернации отмечаются начальные признаки реактивации сперматогенеза, которые свидетельствуют о наличии физиологических механизмов, обеспечивающих восстановление репродуктивной функции.
Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-24-00643.

**ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ И
МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРИ ВЗРЫВНОЙ ТРАВМЕ: MORFOЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ**

Кульбицкий Б.Н.¹, Федулова М.В.², Джувалыков П.Г.¹, Киреева Е.А.¹

¹НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", Москва, Россия

²ФГБУ «РЦСМЭ», Москва, Россия

**IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS OF SKIN AND SOFT TISSUE
INJURIES IN BLAST TRAUMA: MORPHOLOGICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC
POTENTIAL**

Kulbitsky B.N.¹, Fedulova M.V.², Dzhuvalyakov P.G.¹, Kireeva E.A.¹

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow

²Russian Centre of Forensic Medical Examination, Moscow

Введение. Взрывная травма представляет собой комплекс повреждений, возникающих в результате воздействия ударной волны, осколков и продуктов горения. Она сочетает баротравму, проникающие и комбинированные ранения, термические и химические повреждения. Кожа и мягкие ткани подвержены всем видам воздействия, что формирует сложные морфологические изменения — от ссадин и контузий до размозжений и ожогов.

Для судебно-медицинской экспертизы ключевыми задачами являются установление характера повреждений, их механизма, давности и дифференциация витальных реакций от посмертных изменений. Традиционные гистологические окраски гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и другие, имеют ограничения, особенно при выраженном повреждении тканей.

Иммуногистохимический (ИГХ) метод предоставляет возможность выявлять клеточные и молекулярные реакции, недоступные при рутинном исследовании, что делает его перспективным инструментом судебно-медицинской диагностики.

Цель исследования – систематизация данных об использовании ИГХ-маркеров для оценки повреждений кожи и мягких тканей при взрывной травме с акцентом на их судебно-медицинскую значимость.

Материалы и методы. Работа выполнена как аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций. Рассматривались исследования по применению ИГХ в судебной медицине для диагностики прижизненности повреждений, их давности и дифференциальной диагностике характера повреждений. Особое внимание уделялось маркерам воспаления, клеточного стресса, пролиферации и ангиогенеза.

Результаты и обсуждение. ИГХ позволяет решать три ключевые задачи:

1. Определение прижизненности повреждений: витальные реакции включают активацию комплемента (С3с, С4d), экспрессию молекул адгезии (Р- и Е-селектины, ICAM-1, VCAM-1), миграцию нейтрофилов (MPO, CD15). Их выявление указывает на повреждение в условиях живого организма.

2. Оценка давности травмы: динамика экспрессии маркеров позволяет соотносить время выживания после повреждения:

- минуты-часы: активация комплемента, Р-селектин;
- несколько часов: Е-селектин, нейтрофильная инфильтрация;
- сутки и более: PCNA, Ki-67 (пролиферация), VEGF, CD31 (ангиогенез).

3. Дифференциальная диагностика повреждений: ИГХ помогает различать прижизненные ожоги и посмертное обгорание, оценивать реакцию тканей на внедрение инородных тел, что имеет значение при реконструкции обстоятельств взрыва.

Несмотря на диагностический потенциал, метод имеет ограничения: деградация антигенов при аутолизе и гниении, влияние высокой температуры и химических факторов, отсутствие строго специфичных для взрывной травмы маркеров. Это требует комплексной оценки результатов, учета сопутствующих заболеваний (инфекционных, аутоиммунных, и других), последующих хирургических, реанимационных и других лечебных мероприятий.

Перспективным направлением является поиск новых биомаркеров, разработка панелей, охватывающих разные временные интервалы, стандартизация протоколов и использование цифрового анализа изображений.

Заключение. ИГХ является высокоинформативным методом судебно-медицинской диагностики при взрывной травме. Он позволяет объективно оценивать прижизненность и давность повреждений, что повышает доказательную ценность судебно-медицинских экспертиз. Однако отсутствие специфичных маркеров и влияние посмертных изменений остаются проблемой, требующей дальнейших исследований. Развитие

стандартизированных протоколов, расширение набора маркеров и интеграция с цифровыми, электронно-микроскопическими методами анализа открывают новые перспективы для усовершенствования судебно-медицинского исследования.

**ДИНАМИКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК ЭПИТЕИЯ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЩЕЙ КИШКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ВОЗДЕЙСТВИИ ИМПУЛЬСОВ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ**

Лапшина О.А.

*ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»
Медицинский университет Петровского, г. Москва, 89803438178soa@mail.ru*

**DYNAMICS OF JEJUNUM MUCOSA EPITHELIAL CELLS PROLIFERATIVE
ACTIVITY UNDER CHRONIC EXPOSURE OF ELECTROMAGNETIC FIELD
IMPULSES**

Lapshina O.A.

*State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Center of Surgery"
Petrovsky Medical University, Moscow, 89803438178soa@mail.ru*

Введение. Отличительная особенность биологического действия электромагнитных полей (ЭМП) в хронодинамике по сравнению с другими физическими факторами воздействия заключается в наличии эффекта последействия с проявлением максимальной биологической реакции именно в этот период, поэтому важным является процесс кумуляции, то есть накопления неблагоприятных реакций по мере повторных электромагнитных воздействий в течение длительного облучения.

Цель исследования заключалась в анализе воздействия импульсов электромагнитных полей на пролиферативную активность недифференцированных эпителиоцитов слизистой оболочки тощей кишки в хронологическом аспекте прогноза.

Материалы и методы. Экспериментальная возрастная модель, выполнена на лабораторных крысах-самцах (351 животное), которых в возрасте 4-х месяцев подвергали воздействию редко повторяющихся импульсов ЭМП ультракороткой длительности 15 ÷ 40 нсек на протяжении 5, 7 и 10 месяцев. Уровни воздействующих импульсов ЭМП подбирались таким образом, чтобы плотность наведенных токов (ПНТ) в теле экспериментальных животных, была эквивалентна уровню в теле человека при его

профессиональной деятельности и составила 0,37; 0,7; 0,8; 2,7 кА/м². Животные находились в свободном режиме передвижения, и количество импульсов, подаваемых в неделю на каждом уровне воздействия, составляло 50, 100 и 500, независимо от их дробности. Источниками генерации импульсов ЭМП были установки ПК-4, ОМ-20Т «Ладога-М», ПК-5. Фрагмент тощей кишки фиксировали в растворе Беккера и после соответствующей обработки заливали в парафин. Продольные срединные срезы толщиной 6 мкм окрашивали по М.Г. Шубичу с докраской гематоксилином и подсчитывали митотически делящиеся недифференцированные эпителиоциты. Количественную оценку митозов осуществляли в эпителии 20 продольных крипт с микропрепарата каждого животного ($\times 400$).

Результаты и обсуждение. Исследование эпителия слизистой оболочки тощей кишки животных контрольной группы показало снижение митотической активности клеток крипт в возрастной динамике с $3,00 \pm 0,15$ до $2,65 \pm 0,06$.

В условиях хронического воздействия импульсов ЭМП в изученных параметрах, в большинстве случаев наблюдалось снижение интенсивности пролиферации эпителиоцитов крипт с минимальными достоверными значениями спустя 10 месяцев воздействия при ПНТ 0,8 кА/м² и 50 И/н $1,86 \pm 0,18$ ($p < 0,05$) и ПНТ 2,7 кА/м² и 100 И/н $1,95 \pm 0,10$ ($p < 0,05$). При этом их митотическая активность достоверно возрастала спустя 7 и 10 месяцев воздействия с избирательностью к параметрам иЭМП. При ПНТ 0,37 кА/м² с периодичностью 50 И/н $3,24 \pm 0,24$ ($p < 0,05$) и ПНТ 0,7 кА/м² и 500 И/н $3,22 \pm 0,14$ ($p < 0,05$) через 7 месяцев воздействия; при ПНТ 0,8 кА/м² и 100 И/н $3,55 \pm 0,19$ ($p < 0,05$) через 10 месяцев.

Прогностическая модель пролиферативной активности эпителиоцитов крипт, определяемая на основе данных уравнений линейной регрессии описывающих их возрастную динамику после хронического воздействия иЭМП, в контроле также свидетельствовала о ее прогрессирующем и достоверном снижении для всех временных параметров. При воздействии импульсов ЭМП с ПНТ 0,7 кА/м² с периодичностью 50 И/н и ПНТ 2,7 кА/м² с периодичностью 100 И/н наблюдалось существенное снижение митотической активности недифференцированных эпителиоцитов за прогнозируемый период. При ПНТ 0,37 кА/м² и 0,8 кА/м², напротив, происходило ее повышение с достоверными значениями до при периодичности 500 и 100 И/н соответственно.

Заключение. Изменение показателей пролиферации недифференцированных эпителиоцитов крипт отражает определенную адаптацию и компенсаторную реакцию

слизистой оболочки тощей кишки, обеспечивая процессы регенерации эпителия в ответ на неблагоприятное внешнее воздействие повреждающего фактора.

**ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ МЫШЕЙ ЛИНИИ BLA/J В РАННЕМ
ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

Лимаев И.С., *Гладышев Н.С., Сорочану И., Деев Р.В.*

*НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский
научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва*

ig.limaev@gmail.com

**PATHOHISTOLOGICAL CORRELATES OF TRANSCRIPTIONAL CHANGES
IN SKELETAL MUSCLE OF BLA/J MICE DURING THE EARLY POSTNATAL
PERIOD**

Limaev I.S., *Gladyshev N.S., Sorochanu I., Deev R.V.*

*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific
Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery” ig.limaev@gmail.com*

Введение. Молекулярные механизмы, лежащие в основе ранних этапов патоморфогенеза дисферлинопатии — орфанного аутосомно-рецессивного заболевания, характеризующегося высокой фенотипической вариабельностью, остаются недостаточно изученными. Патогистологическая картина заболевания часто демонстрирует неспецифичные признаки, а молекулярные основы ее ранних проявлений не расшифрованы (Bouchard et al., 2023).

Цель исследования — выявить патогистологические корреляты транскрипционных изменений в скелетной мышце у дисферлин-дефицитных мышей на ранней стадии.

Материалы и методы. Исследование проводили на 3-месячных самцах мышей B6.A-Dysfprmd/GeneJ Bla/J (n=5) и контрольной линии C57BL/6 (n=5). Проводили патогистологическое (окраска гематоксилином и эозином) и иммуногистохимическое (антитела к PAX7, миогенину, каспазе-3, LC3B) исследование m. gastrocnemius. Параллельно выполняли тотальное РНК-секвенирование (RNA-Seq) с последующим биоинформатическим анализом дифференциальной экспрессии генов (DESeq2).

Результаты и обсуждение. Проведенное сопоставление выявило диссоциацию между морфологическими проявлениями и лежащими в их основе молекулярными программами. Гистологически в мышцах Vla/J определялись некроз и атрофия мышечных волокон (МВ), однако транскриптомный анализ не выявил активации канонических генов-маркеров программируемой атрофии (FBXO32, TRIM63) и апоптоза (CASP3), что указывает на принципиально иной механизм потери мышечной массы.

Репаративный ответ на повреждение также был нарушен. Иммуногистохимически подтвержденный блок терминальной дифференцировки PAX7-позитивных миосателлитоцитов нашел отражение на транскриптомном уровне в виде отсутствия индукции всего каскада миогенных регуляторных факторов (MYF5, MYOD1, MYOG), свидетельствуя о глубоком нарушении рабдомиогистогенеза.

Ключевой находкой стало свидетельство нарушения аутофагии. Гистологическое накопление LC3B-позитивных аутофагосом, указывающее на блокаду аутофагического потока, коррелировало со статистически значимым подавлением экспрессии гена митофагии PRKN при отсутствии индукции основных генов аутофагического пути (MAP1LC3B, SQSTM1).

Заключение. Таким образом, ранний патоморфогенез дисферлинопатии характеризуется дегенерацией мышечных волокон на фоне транскрипционной анергии канонических путей атрофии и регенерации. Полученные данные позволяют предположить, что в основе этих процессов лежит первичный дефект в системе аутофагии/митофагии.

Работа выполнена в рамках реализации темы «Генно-клеточная регуляция регенерации тканей опорно-двигательного аппарата и разработка лекарственных препаратов на их основе», №125021201974-2 от 12.02.2025.

РОЛЬ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В РЕАЛИЗАЦИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Лосицкий Г.А., Соболева А.Г., Александрова С.А., Бальчир Д.В., Арутюнян И.В.

*НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный
центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия*

THE ROLE OF HYALURONIC ACID IN THE REALIZATION OF MULTIPLE DRUG RESISTANCE IN BRAIN TUMORS

Lositsky G.A., Soboleva A.G., Alexandrova S.A., Balchir D.V., Arutyunyan I.V.

*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific
Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"*

Введение. Опухоли головного мозга (ОГМ) характеризуются высокой лекарственной устойчивостью (МЛУ), обусловленной взаимодействием гиалуроновой кислотой (ГК), основного компонента внеклеточного матрикса головного мозга, и ее рецептора CD44. Традиционные 2D клеточные модели недостаточно точно воспроизводят сложную цитоархетиктонику опухоли и ее взаимодействие с микроокружением.

Цель исследования. Оценка влияния гиалуроновой кислоты на процессы формирования 3D моделей ОГМ и их устойчивость к противоопухолевому препарату.

Материалы и методы. В работе использованы клеточные культуры, выделенные из уникальных перевиваемых тканевых штаммов ОГМ, хранящихся в коллекции НИИ морфологии человека: глиобластома крысы 14-60-4, невринома крысы НГУК2, астроцитомы крысы 10-17-2, олигодендроглиома мыши 51/7. Фенотипическая принадлежность культур верифицирована методом ИЦХ с использованием специфических маркеров. Трехмерные модели (сфероиды) формировали в планшетах с ультразвуковой адгезией в стандартной среде или в средах, дополненных 1,25 мг/мл и 2,5 мг/мл ГК. Чувствительность клеток к доксорубину (DOX) оценивали с помощью ССК-8 теста, определяя полумаксимальную летальную концентрацию (LC50) для 2D культур и сравнивая эффективность препарата в 3D моделях при LC50 и 4×LC50. Влияние ГК на экспрессию генов, ассоциированных с МЛУ, исследовали методом ПЦР-РВ. Статистический анализ проводили с использованием GraphPad Prism 8.4.3., корреляционный анализ – с использованием StatTech 4.8.2.

Результаты и обсуждение. Добавление ГК в культуральную среду в концентрациях 1,25 и 2,5 мг/мл приводило к выраженному дозозависимому уменьшению размеров формируемых сфероидов по сравнению с контролем (без ГК), что коррелировало с подавлением процесса их спонтанного слияния в крупные конгломераты неправильной формы. Этот эффект ГК наблюдался во всех исследованных типах опухолевых клеток и важен для стандартизации размеров сфероидов, критически влияющих на воспроизведение градиентов кислорода/нутриентов, характерных для *in vivo* опухоли.

Оценка чувствительности к DOX выявила значительную гетерогенность как между разными типами ОГМ, так и между моделями культивирования. Значения LC50 для 2D культур существенно варьировали: минимальная чувствительность отмечена у невриномы НГУК2 (LC50=2750 нМ), максимальная – у олигодендроглиомы 51/7 (LC50=180 нМ), разница превысила 15 раз. При переходе в 3D условия культивирования все модели продемонстрировали повышение лекарственной устойчивости: DOX в концентрации LC50, эффективной для 2D культур, не оказывал влияния на жизнеспособность клеток в составе сфероидов. Значимый цитотоксический эффект в 3D-моделях был достигнут только при четырехкратном увеличении концентрации DOX (4×LC50). При этом добавление ГК дозозависимо усиливало резистентность сфероидов к DOX, вплоть до полного нивелирования цитотоксического эффекта препарата для невриномы НГУК2 и астроцитомы 10-17-2. Для олигодендроглиомы 51/7 эффект ГК был менее выражен, но также значим: выживаемость клеток повысилась с 38,6% до 55,0%.

Молекулярные механизмы выявленной ГК-опосредованной устойчивости исследовали путем анализа экспрессии генов. Добавление 2,5 мг/мл ГК повышало экспрессию гена ее рецептора CD44 во всех 3D моделях ОГМ. Активация CD44 сопровождалась значительными изменениями в профиле экспрессии ключевых генов МЛУ. В моделях глиобластомы 14-60-4, астроцитомы 10-17-2 и невриномы НГУК2 наблюдалось сочетанное повышение экспрессии генов ABC-транспортёров (*Abcb1b*, *Abcg2*, *Abcc1*), генов репарации ДНК (*Mgmt*, *Top2a*) и генов регуляции апоптоза *Bcl2*, *Trp53*. В модели олигодендроглиомы 51/7 воздействие ГК приводило к разнонаправленным изменениям генов МЛУ, что подчеркивает специфику ответа разных типов опухолей. Корреляционный анализ выявил положительную связь ($p < 0,001$) между уровнями экспрессии генов *Abcb1* и *Mgmt* ($\rho=0,976$), *Abcb1* и *Top2a* ($\rho=0,952$), *Mgmt* и *Top2a* ($\rho=0,929$), что открывает новые

перспективы для разработки комбинированных стратегий преодоления МЛУ, направленных на одновременное таргетирование нескольких звеньев этой координированной системы резистентности.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало роль ГК и ее рецептора CD44 в формировании лекарственной устойчивости ОГМ в физиологически релевантных 3D моделях. ГК не только модулирует морфологию сфероидов, подавляя их слияние и уменьшая размер, но и выступает мощным индуктором МЛУ через активацию CD44 и последующую регуляцию сети генов, включая ABC-транспортеры, ферменты репарации ДНК и регуляторы апоптоза. Полученные данные подтверждают перспективность ингибирования пути ГК-CD44 как подхода к повышению эффективности терапии ОГМ.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ И
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ У
ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОВАРИАЛЬНО-ГЕНИТАЛЬНОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ**

***Masalimova D.N.¹, Mikhaleva L.M.¹, Orazov M.P.², Mikhalev S.A.³, Pechnikova V.V.¹,
Parfyonova O.A.¹***

¹*НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный
центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва*

²*Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва*

³*ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва*

**COMPARATIVE ANALYSIS OF PATHOMORPHOLOGICAL AND
IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF THE ENDOMETRIUM IN WOMEN OF
REPRODUCTIVE AGE WITH OVARIAN-GENITAL PATHOLOGY**

***Masalimova D.N.¹, Mikhaleva L.M.¹, Orazov M.R.², Mikhalev S.A.³, Pechnikova V.V.¹,
Parfyonova O.A.¹***

¹*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific
Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”*

²*Peoples' Friendship University of Russia*

³*Pirogov Russian National Research Medical University*

Введение. Здоровье женской репродуктивной системы зависит от многих причин, но главное место среди них занимает морфофункциональное состояние эндометрия и яичников. Понимание ключевых факторов развития эндометриальной дисфункции при патологии эндометрия и яичников с уточнением уровня рецептивности к половым гормонам является основой для диагностики и разработки эффективных методов диагностики и лечения.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ уровня эндометриальной дисфункции у пациенток с хроническим эндометритом и эндометриоидными кистами яичников.

Материалы и методы. Нами было проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 160 пациенток репродуктивного возраста: 1 группа представлена исследуемыми с патологией эндометрия (n=97); 2 группа - пациентки с патологией яичников (n=38). Для патоморфологического и иммуногистохимического исследований у пациенток осуществляли забор эндометрия методом пайпель-биопсии на 19–22-й день менструального цикла в предполагаемый период окна имплантации. Проводили стандартную гистологическую обработку материала и окрашивание срезов гематоксилином и эозином и по Маллори. Иммуногистохимическое исследование проводилось с применением антител к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам.

Результаты. При исследовании пиноподий нами были получены следующие результаты: задержка развития пиноподий выявлена у 49,5% пациенток 1 группы и у 23,6% исследованных 2 группы. Смещение «окна имплантации» у большинства пациенток исследуемых групп, по сравнению с группой сравнения, подтверждается несоответствием гистологических характеристик эндометрия ожидаемой фазе цикла. Фиброз стромы эндометрия был диагностирован у 57,6% (n=53) пациенток 1 группы, у 39,5% (n=15) исследуемых 2 группы, у 8% (n=2) женщин группы сравнения. При проведении дисперсионного анализа нами было получено статистически достоверное увеличение частоты встречаемости фиброза стромы в 1 группе при сопоставлении с группой сравнения (p < 0,001).

По результатам проведения иммуногистохимического анализа нами было установлено достоверное снижение уровня экспрессии ER в железах и строме эндометрия у пациенток всех исследуемых групп по сравнению с группой сравнения, а также снижение уровня экспрессии PR в железах у пациенток 1 группы.

Заключение.

Комплексная оценка морфофункционального состояния эндометрия у пациенток с бесплодием различного генеза демонстрирует нарушение рецептивности эндометрия у пациенток как с эндометриальным, так и овариальным факторами infertility. Ключевым патогенетическим звеном выступает дисбаланс гормональной регуляции, проявляющийся достоверным снижением экспрессии ER в железистом ($p < 0,02$) и стромальном компартментах, что коррелирует с задержкой развития пиноподий – критических структур для имплантации бластоцисты. Повышение экспрессии PR в железистых структурах указывает на нарушение временной синхронизации гормональных сигналов, необходимых для своевременного открытия «окна имплантации». По результатам нашего исследования можно сделать вывод, что задержка созревания пиноподий и нарушение секреторной трансформации эндометрия, а также нарушение рецептивности в большей степени выражены у пациенток с патологией эндометрия. У пациенток 2 группы вышеуказанные состояния диагностированы в меньшей степени, что может быть вызвано вторичным влиянием патологии яичников на эндометрий.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВОДА В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Маслѐнкина К.С., Бирюков А.Е., Михалева Л.М.

НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва

HISTOLOGICAL DIAGNOSTICS OF ESOPHAGEAL PATHOLOGY IN MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

Maslenkina K.S., Biryukov A.E., Mikhaleva L.M.

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”

Введение. Заболевания пищевода характеризуются довольно однообразной клинической картиной, включая изжогу, дисфагию, боль за грудиной и модификацию пищевых привычек. Эндоскопическая картина во многом неспецифична, однако выявление характерных изменений служит навигацией для взятия биопсии. В свою очередь, патоморфологическое исследование с опорой на клиничко-эндоскопические данные является ключом к установлению диагноза. Структура заболеваемости пищевода за несколько десятилетий претерпела ряд изменений, в том числе за счет роста выявляемости эозинофильного эзофагита.

Цель исследования. Оценить нозологическую структуру патологии пищевода в условиях многопрофильного стационара.

Материалы и методы. В исследование вошло 622 пациента в возрасте от 18 до 91 года (медиана возраста 57 лет [42-70], соотношение мужчин и женщин $\approx 1:1$), у которых во время проведения ЭГДС выполняли биопсию пищевода. Биопсированные фрагменты слизистой оболочки пищевода фиксировали в 10% забуференном растворе формалина. Проводилось окрашивание гистологических срезов гематоксилином и эозином, а также реактивом Шиффа в сочетании с альциановым синим по стандартной методике и по Маллори при необходимости — для выявления фиброза. Анализ данных проводили методом непараметрической статистики с использованием χ^2 Пирсона при уровне значимости различий $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Неопухолевые заболевания пищевода составили 443 наблюдения (71,22%). Из неопухолевых заболеваний эзофагит диагностирован у 182 пациентов (41,08%), из них рефлюкс-эзофагит и хронический неспецифический эзофагит составили 120 наблюдений (65,93%), а эозинофильный эзофагит — 52 пациента (28,57%). Осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) отмечены у 227 пациентов (51,24%), из них у 89 пациентов диагностирована цилиндроклеточная метаплазия дистального отдела пищевода (ЦМДОП, 39,21%), у 114 пациентов выявлен пищевод Барретта (ПБ, 50,22%), у 21 пациента язва пищевода (9,25%) и у 3 - стриктура пищевода (1,32%). Дисплазия на фоне ЦМДОП выявлена у 4 пациентов (4,49%) и во всех наблюдениях соответствовала низкой степени (low-grade). Дисплазия на фоне ПБ установлена у 25 пациентов (21,93%), из них у 20 пациентов - дисплазия низкой степени (low-grade) и у 5 пациентов — дисплазия тяжелой степени (high-grade). При ПБ дисплазия

встречалась более чем в 4 раза чаще, чем при ЦМДОП ($p < 0,001$). Из группы неопластических заболеваний (179 пациентов) доброкачественные опухоли диагностированы в 120 наблюдениях (67,04%), преобладали плоскоклеточные папилломы (117 пациентов, 94,17%), к остальным доброкачественным опухолям относились лейомиомы (4 пациента), зернистоклеточная опухоль (2 пациента) и гемангиома пищевода (1 пациент). Злокачественные опухоли (59 пациентов) были представлены плоскоклеточным раком (38 пациентов, 64,41%), аденокарциномой пищевода (18 пациентов, 30,51%) и недифференцированным раком (3 пациента, 5,08%). Распределение по степени дифференцировки не отличалось у пациентов с плоскоклеточным раком и аденокарциномой ($p > 0,05$), преобладали умереннодифференцированные опухоли (50,85%).

Заключение. Осложнения ГЭРБ являются наиболее часто диагностируемой патологией в структуре неопухолевых заболеваний пищевода у пациентов, которым была выполнена биопсия. Прицельное внимание в этой группе пациентов требуется обращать на возможное наличие диспластических изменений: при ЦМДОП дисплазия обнаружена у 4,49% пациентов, а при ПБ — более чем в 4 раза чаще (21,93%). Частота эозинофильного эзофагита среди неопухолевых заболеваний пищевода составила 11,74%. Плоскоклеточный рак диагностирован в 2 раза чаще, чем аденокарцинома пищевода. Для обоих типов рака преобладала умеренная степень дифференцировки опухоли.

ЯИЧНИКОВАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Махмутова В.И., Буйчук Ю.П.

ГБУЗ ЯНАО «Надымская центральная районная больница»,

viktoriya.rybkina.1992@mail.ru

OVARIAN PREGNANCY. MEDICAL CASES

Mahmutova V.I., Buiichuk Y.P.

Nadymsk Central District Hospital

Введение. Внематочная беременность – беременность, при которой имплантация плодного яйца произошла вне полости матки. Эктопическая беременность может локализоваться в шейке матки, яичнике, брюшной полости и маточных трубах, а также встречаются гетеротопические беременности и беременности в рубце после кесарева сечения. К редким формам внематочной беременности относят шеечную, яичниковую,

интралигаментарную и брюшную. Первое упоминание о яичниковой беременности принадлежит итальянскому анатому Риолани и датируется 1611 г. Частота встречаемости яичниковой беременности не достигает 2%.

Цель исследования. Продемонстрировать клинические случаи яичниковой беременности.

Материалы и методы. В качестве материалов использовались медицинская документация, операционный материал. Методы включали в себя анализ медицинской документации, гистологическое исследование операционного материала.

Результаты и обсуждение. Пациентка А., 18 лет, поступила в гинекологическое отделение с жалобами на боли в нижних отделах живота, правой подвздошной области с иррадиацией в прямую кишку. Боли беспокоили пациентку в течение 2 дней. Из анамнеза известно, что у пациентки нерегулярные менструации.

При гинекологическом осмотре обращало на себя внимание незначительное увеличение тела матки и ее более мягкая консистенция, увеличение правых придатков и их болезненность. Экспресс-тест на беременность положительный. По результатам УЗИ – исследования были получены следующие данные: образование правого яичника (киста жёлтого тела с кровоизлиянием?), а в позадиматочном пространстве верифицированы сгустки крови, маточная беременность на момент осмотра не была выявлена.

Пациентке проведена лапаротомия по Пфанненштилю. Интраоперационно в малом тазу и под печенью обнаружена жидкая кровь и сгустки крови общим объемом 500,0 мл, правый яичник в виде кистозного образования цианотично – серого цвета (р. 7,0x5,5x4,5 см) с перфоративным отверстием (диаметр 2,0 см), в «полости» яичника свертки крови. Операционный материал кисты правого яичника отправлен на гистологическое исследование.

В патологоанатомическом отделении проведено исследование операционного материала. После проведения микроскопического исследования сформулировано морфологическое заключение: яичниковая беременность, киста желтого тела с острыми гемореологическими нарушениями.

Второй случай яичниковой беременности зарегистрирован у пациентки П., 39 лет, которая поступила в гинекологическое отделение с жалобами на боли в правой

подвздошной области. Из анамнеза заболевания известно, что жалобы беспокоили менее чем 1 сутки, отмечалась задержка менструаций, тест на беременность положительный.

При проведении бимануального гинекологического исследования правые придатки пастозны, резко болезненны. По результатам УЗИ – исследования: образование правого яичника, данных о маточной беременности не было.

Пациентке было выполнено оперативное вмешательство – лапароскопия. Интраоперационно в малом тазу была обнаружена жидкая кровь и сгустки крови объемом 350,0 мл, правый яичник имел вид кистозного образования (6,0x5,0x4,5 см) цианотично – серого цвета с наличием перфорации (2,0 см.). Полученный в ходе операции материал был отправлен на гистологическое исследование.

После проведения оперативного пособия, учитывая предыдущий опыт, врачи поставили диагноз – яичниковая беременность.

В патологоанатомическом отделении проведено исследование операционного материала. После проведения прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала диагноз яичниковая беременность был подтвержден.

Заключение. Особенность представленных клинических случаев заключается в том, что эктопическая беременность с локализацией в яичнике может представлять определенные трудности в диагностике, так как имитирует картину других хирургических заболеваний: Очень важно своевременно диагностировать патологический процесс, иначе самопроизвольное прерывание яичниковой беременности, происходящее за счет разрыва плодместилища, может привести к развитию внутрибрюшного кровотечения, которое может вызвать геморрагический шок, а данное осложнение несет высокую угрозу, как для здоровья женщины, так и для ее жизни. Зачастую верификация данной патологии происходит в интраоперационном периоде или, как в данном случае, после гистологического исследования. Яичниковая беременность требует своевременной диагностики и неотложной помощи.

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ИСХОД У МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНИ С ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫМ ТРАНСФУЗИОННЫМ СИНДРОМОМ

Махукова Н.А., Дзюба Г.С., Гиря О.В., Фаттахов А.Р.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, misteriaj@mail.ru

UNFAVORABLE OUTCOME IN MONOCHORIONIC DIAMNIOTIC TWINS WITH TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME

Makhukova N.A., Dzyuba G.S., Giryа O.V., Fattakhov A.R.

V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Введение. Монохориальная плацента - единственная структура, которая содержит сосудистые анастомозы между плацентарными системами кровообращения двух плодов. Это состояние является физиологическим до тех пор, пока гемотрансфузия между плодами сбалансирована. Несбалансированная сеть анастомозов может приводить к сбросу крови из одной системы в другую с гиповолемией у плода-донора и гиперволемией у плода-реципиента – фето-фетальному трансфузионному синдрому (ФФТС). Различают V стадий данного синдрома. При ультразвуковой диагностике у плода-реципиента выявляют многоводие, водянку, у плода-донора – маловодие, задержку роста. В отсутствие своевременной диагностики и лечения, может наступить внутриутробная гибель одного или обоих плодов в 90-100% случаев. Фетоскопическая лазерная фотокоагуляция (ФЛК) является высокоэффективным и признанным методом лечения ФФТС.

Цель исследования – описать наблюдения неблагоприятного исхода многоплодной беременности с фето-фетальным трансфузионным синдромом.

Описание наблюдения. Первородящая пациентка Л. 35 лет с монохориальной диамниотической двойней поступила в экстренном порядке с жалобами на жидкие выделения из половых путей в сроке 25,3 недели. Первая беременность - неразвивающаяся в сроке 6 недель. Вторая беременность – данная, наступила спонтанно. Во время скрининга II триместра в 18,3 недель беременности обнаружен ФФТС IV стадии, у плода-реципиента выявлена водянка, кардиомиопатия, реверсный кровоток в венозном протоке, нулевой кровоток в артерии пуповины, при этом фето-плацентарный кровоток плода-донора был в норме. В сроке 19,1 недели проведена фетоскопия, лазерная коагуляция сосудистых плацентарных анастомозов, амниодренирование. В день поступления при УЗИ:

сердцебиения плодов ясные, ритмичные. Через несколько часов при аускультации – у плода-донора сердцебиение ясное, ритмичное, а у плода-реципиента не определялось. Было выполнено экстренное кесарево сечение, извлечены первый живой недоношенный мальчик 700г/29см, по шкале Апгар 2/5 баллов и второй мертвый недоношенный мальчик 1560г/39см, по шкале Апгар 0/0 баллов, с водянкой. Состояние ребенка-донора за все время наблюдения было тяжелым, нестабильным. Через сутки - состояние агональное, реанимационные мероприятия в полном объеме без эффекта; ребенок прожил 47 часов 20 минут.

На исследование был прислан послед от двойни в виде единого диска. Отмечалась патология прикрепления пуповин: у плода-донора краевая, у плода-реципиента с оболочечной локализацией, отечная, с прохождением сосудов в оболочках вдоль диска. На плодовой поверхности имелись мелкие участки в виде белесоватого крапа – зоны коагуляции анастомозов. При микроскопическом исследовании; признаки плодовой тромботической васкулопатии, дисхроноз ворсинчатого дерева, часть плаценты плода-донора малокровная, часть плаценты плода-реципиента с большим количеством крупных отёчных бессосудистых ворсин, в отдельных сосудах стволовых ворсин ядерные формы эритроцитов; начальные признаки острой восходящей амниотической инфекции. В зоне коагуляции – очаги некроза, массивное отложение фибрина, очаги обызвествления. При исследовании антенатально погибшего плода-реципиента обнаружены: анасарка, асцит, гидроторакс, гидроперикард, увеличение масс и размеров внутренних органов, с их отеком, массивные кровоизлияния в почки, надпочечники, селезёнку. При исследовании умершего новорожденного-донора обнаружены: массивные кровоизлияния в незрелой респираторной паренхиме с гиалиновыми мембранами, ателектазы, внутрижелудочковое кровоизлияние в боковые желудочки, признаки анемии.

Заключение. Представленное нами наблюдение показывает, что несмотря на раннее выявленный ФФТС IV стадии у монохориальной диамниотической двойни и проведенную ФЛК с амниодренированием у плода-реципиента нарастала водянка, а у плода-донора отмечалась задержка роста и наступил неблагоприятный исход в виде антенатальной гибели плода-реципиента от полиорганной недостаточности, а смерть недоношенного новорожденного-донора наступила от дыхательной недостаточности, связанной с обширным поражением незрелой ткани легких и осложнения гипоксического генеза –

внутрижелудочкового кровоизлияния в боковые желудочки. Кроме того, в нашем наблюдении имелась аномалия прикрепления пуповин, что дополнительно явилось неблагоприятным фактором.

Как отмечают одни авторы, несмотря на успехи в лечении ФФТС может происходить гибель одного или обоих плодов, что указывает на существование факторов, не связанных напрямую с сосудистыми анастомозами в плаценте. Другие авторы предполагают, что одной из основных причин может быть плацентарная недостаточность, однако молекулярные механизмы, лежащие в ее основе, еще изучены недостаточно.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Мидибер К.Ю., Шахпазян Н.К., Пучкова М.А., Козлова М.А., Гладышев Н.С., Бучака А.С., Михалева Л.М.

*Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына
Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Российский научный
центр хирургии имени академика Б.В. Петровского" г. Москва*

COLORECTAL CANCER. MODERN CONCEPTS AND SCIENTIFIC AND PRACTICAL APPROACHES

Midiber K.Y., Shakhpazyan N.K., Puchkova M.A., Kozlova M.A., Gladyshev N.S., Buchaka A.S., Mikhaleva L.M.

*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution
"Petrovsky National Research Centre of Surgery" Moscow*

Введение. Колоректальный рак – одно из самых распространенных злокачественных новообразований в мире, является третьим по распространенности и третьей ведущей причиной смерти в структуре онкологической заболеваемости во всем мире. По данным мировой статистики, заболеваемость колоректальным раком среди пациентов младше 50 лет продолжает расти. В последние годы научное сообщество делает акцент не только на современные на молекулярные классификации, но также разрабатывает новые подходы ко многим давно известным системам прогнозирования течения данной нозологии. Интерес к

вкладу микробиома в развитие и прогрессирование колоректального рака с каждым годом набирает популярность и формирует современную парадигму среди исследователей. Цель исследования – обобщить научные представления о патогенезе колоректального рака, продемонстрировать вклад герпесвирусов в развитие данного заболевания, основываясь на собственных результатах.

Материалы и методы. Проведен анализ современных научных работ об эпидемиологии, этиологии и патогенезе колоректального рака. Изучены подходы к диагностике данного заболевания у лиц младше 50 лет. Собраны данные о вкладе вирусов на развитие и прогрессирование колоректального рака. Материалом для собственного исследования (n=134) послужили ретроспективные (2024 год) и проспективные (2025 год) клинические наблюдения Референс-центра, подлежащие мониторингу на предмет определения биологической угрозы. Был проведен полный спектр исследований биопсийного и операционного материала колоректальной локализации, включающий гистологический, иммуногистохимический и молекулярно-генетический методы, а также метод электронной микроскопии.

Результаты и обсуждение. Частота встречаемости онкогенных вирусов в злокачественных новообразованиях колоректальной локализации статистически значимо выше, чем в доброкачественных (88% и 12%, соответственно). Географическое распределение материала по регионам Российской Федерации, ассоциированного с онкогенными вирусами, демонстрирует статистически значимые различия. Вирус-ассоциированные злокачественные новообразования (EBV, CMV, HHV6) связаны с более высокой стадией Tumor (UICC 8th) заболевания и частотой неблагоприятных прогностических факторов (лимфоваскулярной, сосудистой и, особенно, периневральной инвазии). Вероятность диагностики злокачественных новообразований колоректальной локализации значимо выше в случае идентификации в опухолевом материале одного или нескольких искомым вирусов.

Заключение. Современные подходы к изучению и диагностике колоректального рака расширяют и открывают новые пути понимания патогенеза данной злокачественной опухоли и способствуют развитию персонализированной терапии для онкопациентов данной когорты. Полученные результаты в ходе нашей работы демонстрируют существенный вклад герпесвирусов на прогрессирование опухолевого процесса.

АНОМАЛЬНЫЙ РОСТ ПЛАЦЕНТЫ: РОДИТЕЛЬСКОЕ АЛЛЕЛЬ-СПЕЦИФИЧЕСКОЕ МЕТИЛИРОВАНИЕ ЛОКУСА –23HphI (rs689) ГЕНА ИНСУЛИНА ЧЕЛОВЕКА

Аксенова М.Г., Степанова И.И., Тихонова Н.Б.

*Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына
Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Российский научный
центр хирургии имени академика Б.В. Петровского" г. Москва*

ABNORMAL PLACENTAL GROWTH: PARENTAL ALLELE SPECIFIC METHYLATION OF THE HUMAN GENE LOCUS –23HphI (rs689) INS

Aksenova M.G., Stepanova I.I., Tikhonova N.B.

*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution
"Petrovsky National Research Centre of Surgery" Moscow*

Введение. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения и предлежание плаценты считаются основными факторами риска развития заболеваний вращающейся плаценты спектра PAS (placenta accreta, increta и percreta). До недавнего времени не предполагалось значимого участия генетических факторов в развитии этой патологии, большинство работ посвящено изучению транскриптома и метилома плацент с вращением. По разным оценкам, от 200 до 600 плацентарных генов экспрессируются избирательно, в зависимости от родительской принадлежности. Плацентарный феномен импринтинга у человека доказан для менее 100 экспрессируемых в плаценте генов. Ген инсулина INS расположен в области кластера TH-INS-IGF2 на хромосоме 11p15.5 человека, где отцовский импринтинг для гена IGF2 практически доказан.

Цель исследования: анализ аллель-специфического метилирования в локусе –23HphI (rs689) гена INS человека у пациенток без признаков патологии плаценты и пациенток с заболеваниями спектра PAS.

Методы. Проведен анализ 54 биологических образцов крови и плаценты пациенток с заболеваниями спектра PAS и 48 плацент пациенток без признаков патологии. Для рестрикции ДНК использовались чувствительные к метилированию ферменты рестрикции HpaII и GluI. Для локуса –23HphI (rs689) гена INS проводилось аллель-специфическое генотипирование методом TaqMan с определением аллелей класса (I) и класса (III).

Результаты. Для 11 пациенток с заболеваниями плаценты спектра PAS и 9

пациенток с плацентой без признаков патологии были выявлены гетерозиготные генотипы с точно определенным происхождением родительских аллелей полиморфного участка – 23HphI гена INS в плацентах. В тех случаях, когда материнский генотип был аналогичен плацентарному, родительское происхождение аллелей не определялось. Аллель-специфическое генотипирование методом TaqMan позволяло определить родительскую принадлежность аллелей в плацентах, а предварительная обработка ДНК ферментами рестрикции, чувствительными к метилированию, позволило количественно определить «запаздание» циклов ПЦР в случаях метилирования 2 сайтов CpG внутри амплифицируемого фрагмента. В образцах крови пациенток с врастающими и здоровыми плацентами не было обнаружено признаков метилирования какого-либо родительского аллеля. Флюоресцентный сигнал был одинаков для каждого аллеля, Ct (пороговые циклы qPCR также совпадали для всех образцов крови. В образцах ДНК плацент без патологии значения пороговых циклов было устойчивым для материнских аллелей и находилось в пределах 25,3-25,9 Ct. Для отцовских аллелей класса (I) полиморфного участка -23HphI INS после рестрикции ферментом GluI количество циклов амплификации увеличивалось в среднем на 3,5 цикла ($m=3,47$; $SD=0,82$). Рестриктаза GluI распознает метилированные сайты и специфично расщепляет только их. Поэтому в случае рестрикции 2 сайтов CpG внутри амплифицированного локуса -23HphI INS амплификация «запаздывала» в сравнении с нерасщепленными фрагментами ДНК.

Заключение. Получены предварительные результаты частичного метилирования отцовских аллелей в 5'-нетранслируемой области гена INS у пациенток с приращением плаценты.

АНАЛИЗ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ МАТКИ ПРИ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Mitrelis P.Yu., Вандышева Р.А., Михалева Л.М.

*Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына
Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Российский научный
центр хирургии имени академика Б.В. Петровского" г. Москва*

MICROBIOTA ANALYSIS OF THE UTERINE CAVITY IN CASES OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING ASSOCIATED WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

Mitrelis R.U., Vandisheva R.A., Mikhaleva L.M.

*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific
Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"*

Введение. В настоящее время у женщин репродуктивного периода в числе патологий эндометриального компартмента превалирует хронический эндометрит (ХЭ), выявляемость которого у пациенток с бесплодием и аномальными маточными кровотечениями (АМК) на основании исследований Российских и зарубежных ученых, колеблется от 12 до 80%. Имеются данные, что в когорте пациенток с диагностированным ХЭ, бесплодие встречается от 60,4% до 80%. В процессе активизации жизнедеятельности микробиоценоза влагалища условно-патогенной или патогенной флоры формируется персистирующее воспаление в эндометрии. При этом у 89,4% пациенток выявляется неспецифическая причина развития ХЭ. АМК возникают вследствие механизмов неоваскулогенеза, интенсификации провоспалительных цитокинов, усиления локального фибринолиза и дискордантности простагландинов, что приводит к персистирующему воспалению стромально-железистого компартмента эндометрия.

Цель исследования. Сопоставить клинико-морфологические и микробиологические факторы нарушения эндометриального компартмента у пациенток с аномальными маточными кровотечениями на фоне хронического эндометрита.

Материалы и методы. В настоящее исследование вошли 95 пациенток репродуктивного возраста, 60 из которых имели АМК в анамнезе. Группу сравнения составили 35 женщин репродуктивного возраста, проходивших плановую диспансеризацию, давших добровольное информированное согласие на обследование. После проведенного комплексного клинико-морфологического обследования, включая

диагностическую гистероскопию с оценкой визуализации эндометрия, патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия и ПЦР в режиме реального времени, пациентки были распределены на 3 группы (по 20 пациенток в каждой группе) в зависимости от степени выраженности хронического эндометрита. Патоморфологическая диагностика биопсийного материала проводилась с окраской гематоксилином и эозином, по Маллори. Иммуногистохимическое исследование было выполнено с антителами к CD138 (CD138/syndecan-1 (B-A38) «Cell-Marque» (США)). ИГХ реакции оценивалась следующим способом: CD138 – положительная реакция в виде темно-коричневого окрашивания плазматических клеток с подсчетом среднего числа на одно поле зрения при увеличении $\times 400$, в зависимости от полученного числа разделяли на 4 группы: 0 клеток – отсутствие воспаления, 1 клетка – слабовыраженное воспаление, 2-3 клетки – умеренно-выраженное воспаление, 4 и более клеток – выраженное воспаление. С помощью ПЦР в режиме реального времени был проанализирован микробиом эндометрия.

Результаты и обсуждение. Выраженный хронический эндометрит характеризовался очаговым фиброзом, «завихрениями» вокруг маточных желез, утолщением стенок кровеносных сосудов. При ИГХ - исследовании с маркером CD138 выявлялось от 4 до 11 плазматических клеток на одно поле зрения. ПЦР выявила *Gardnerella vaginalis* в 45,0% наблюдений, *Ureaplasma parvum* в 40,0% и HPV в 30,0%. У каждой третьей пациентки лактобактерии отсутствовали, у остальных - концентрация не превышала 10^5 .

При умеренно-выраженном хроническом эндометрите в строме эндометрия отмечался фиброз стромального компартмента эндометрия у 45,0% обследованных. При ИГХ- реакции с маркером CD138 определялись 2-3 плазматические клетки в эндометрии на одно поле зрения. ПЦР в режиме реального времени выявила *Gardnerella vaginalis* в 30,0% образцов, *Ureaplasma parvum* - в 50,0% и HPV - в 25,0%. В 15,0% наблюдений содержание лактобактерий было в пределах нормальных значений, у 85 % - снижены или отсутствовали.

У пациенток со слабовыраженным хроническим эндометритом фиброз стромы эндометрия диагностировался у каждой пятой пациентки и у каждой шестой - выявлялись фокусы отека стромы. При ИГХ- реакции в эндометрии экспрессировалось по 1 CD138+ клетке на одно поле зрения при увеличении $\times 400$. ПЦР в режиме реального времени выявила *Gardnerella vaginalis* у 15,0% пациенток, *Ureaplasma parvum* - у 10,0% и HPV – у 10,0%. Уровень лактобактерий в большинстве наблюдений приближался к нормальным

значениям.

Заключение и обсуждение. Наши наблюдения позволили заключить, что с усилением степени выраженности ХЭ превалирует флора условно-патогенных микроорганизмов в закономерной пропорциональности. Тем самым приводя к деградации сосудистого и рецептивного паттернов стромально-железистого компартмента эндометрия. Анализ микробиоценоза полости матки пациенток с АМК на фоне ХЭ показал наличие условно-патогенной микрофлоры в виде *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma parvum* и HPV.

Значительная вариабельность микробиомы урогенитального тракта за счет снижения уровня лактобактерий и увеличения облигатных и факультативных анаэробов, вызывает персистирующее воспаление эндометрия, в ходе которого в дальнейшем происходит нарушение менструальной функции, развитие инфертильности и невынашивания беременности. Поэтому крайне важно подчеркнуть необходимость включения в обследование пациенток репродуктивного периода диагностику микробиомы урогенитального тракта.

РОЛЬ И МЕСТО АУТОПСИЙ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Мишнев О.Д.¹, Кактурский Л.В.²

¹*ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им.*

Н.И. Пирогова

²*Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского" г. Москва*

THE STATUS AND ROLE OF AUTOPSY IN MODERN MEDICINE: REALITIES AND PROSPECTS

Mishnev O.D.¹, Kaktursky L.V.²

¹*Pirogov Russian National Research Medical University*

²*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", mishnevod@gmail.com*

В нашем сообщении мы планируем обсудить историю, доказанную и общепризнанную научно-практическую ценность, причины упадка значения медицинских (патологоанатомических) аутопсий в современном социуме. Также мы в дискуссионном порядке постараемся сделать ряд предложений по изменению ситуации. Неоспоримо, что вскрытие трупа на протяжении большого исторического периода было ключевой процедурой, позволяющей получать необходимые объективные данные для понимания патологических основ болезней и причин смерти умерших пациентов. Эксперты Европейского общества патологов в 2022 году, обсуждая роль аутопсии в медицинской науке, констатировали, что сегодня, как и в исторической ретроспективе, признается, что они вносят большой вклад в базис медицинских знаний. Эксперты отмечают, что в меньшей степени признается тот факт, что в 21-м веке аутопсии остаются необходимыми для наблюдения за болезнями и для выявления как распространенных, так и редких заболеваний. В качестве комментария мы приводим данные из “Andersons Pathology” об успехах медицины, достигнутых во второй половине XX века благодаря аутопсиям:

- Инфекции: вирусный гепатит, миокардит, микрококковый энтероколит, хантавирусная болезнь лёгких, болезнь Уипла, диссеминированный кандидоз, болезнь легионеров;
- Воздействие токсических и физических агентов: радиационная патология, радиационный нефрит, нефропатия, обусловленная диэтиленгликолем, профессиональные болезни лёгких, антрациклиновая кардиомиопатия, гипервитаминозы, промышленные риски, отравление уретаном (печень, костный мозг);
- Генетическая, наследственная и врождённая патология: фиброзно-кистозная болезнь поджелудочной железы, классификация врождённых и приобретённых болезней сердца, коллагеновые болезни, циррозы печени и дефицит α -1-антитрипсина, адренолейкодистрофия;
- Перинатальная патология: эритробластоз плода, метаболические болезни накопления, перинатальная смерть, эмболия околоплодными водами, синдром Шихана;

- Эндокринные и метаболические нарушения: гиперпаратиреоз, диабетический гломерулосклероз, вторичный гемохроматоз, гликогеновая болезнь, амилоидоз сердца, карциноидная болезнь сердца;
- Воспалительные заболевания: липоидная пневмония, синдром Рейе, ревматическая болезнь сердца, диффузный интерстициальный фиброз лёгких;
- Предопухолевые процессы и опухоли: миелоидная метаплазия, посттрансплантационные лимфопролиферативные нарушения, опухоли костей;
- Ятрогении: последствия применения гормональной терапии и химиотерапии при раке и других злокачественных новообразованиях.

Этот перечень, с дополнением об патологоанатомических исследованиях умерших от COVID-19, является наглядным свидетельством положительного значения вскрытий не только для прогресса медицинской науки, но и (что самое главное!) для спасения неисчислимого количества человеческих жизней в результате выяснения сущности перечисленных выше страданий и разработки на этой основе новых методов диагностики и лечения.

Эксперты отмечают, что, несмотря на достижения в лабораторной медицине и диагностической визуализации, продолжают выявляться нераспознанные клинически важные диагнозы. Низкие показатели вскрытий могут привести к переоценке эффективности клинической диагностики без аутопсий. Снижение числа аутопсий вызывает опасения относительно полноценности будущего медицинского образования, а также качества диагностики и лечения.

Во всём просвещённом мире стала аксиоматичной зависимость прогресса лечебного и диагностического дела от квалифицированного секционного и биопсийного контроля, от повседневного совместного, коллегиального, клинико-анатомического анализа у секционного стола, выяснения морфологической основы течения болезни и расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов, в итоге, от продуктивных обсуждений на клинико-анатомических конференциях. Сличение диагнозов – это не проверка патологоанатомом деятельности клинициста, а совместный труд в форме совместного с патологоанатомом поиска причин расхождения диагнозов. Считаю важным обратить

внимание патологоанатомов на непривычный для нас порядок назначения вскрытий во многих зарубежных клиниках, при котором, наряду с администрацией, решение о проведении вскрытия предлагают лечащие врачи. Такое неформальное творческое сотрудничество клинициста и патологоанатома при решении жизненно важных задач современной клиники всегда обнажает проблему социальной и нравственной ответственности специалиста-медика. Полагаем, что эти позиции российская медицина не должна сдавать ни при каких условиях.

Также как аксиома воспринимается утверждение о прямой зависимости качества диагностики и лечения от числа проведённых вскрытий, воспринимается почти, как вера в непреложность данного факта, однако в литературе отсутствуют аналитические обзоры, позволяющие чётко подтвердить данное положение как закономерность. Статистические обзоры и отдельные сообщения по крупным зарубежным клиникам показывают относительную стабильность количества расхождений диагнозов, вне зависимости от числа аутопсий или уровня технологического прогресса в клинике.

В процессе обучения студентов, ординаторов, молодых врачей мы продолжаем обращаться к наследию наших Учителей, говоря о том, что патологическая анатомия, благодаря особой, контрольной функции, исторически и по значимости играет важную роль в клинико-анатомическом анализе болезни у конкретного больного или умершего человека. И.В. Давыдовский утверждал, что «принижение значимости такого контроля равнозначно отрицанию самокритики во врачебном коллективе, что, в свою очередь, открывает дорогу невежеству, зазнайству и безответственности».

В то же время мы наблюдаем определённую тенденцию снижения интереса к секционному делу, при этом не только у клиницистов, но и в среде патологоанатомов. В зарубежной литературе традиционно указывается как первостепенная, субъективная причина, способствующая уменьшению числа аутопсий, – это выраженное в той или иной форме нежелание лечащих врачей направлять труп умершего больного на вскрытие. «We don't like to be confronted with our mistakes – no one does», - эти слова, имеющие хождение среди американских клиницистов приведены в фундаментальном руководстве «Anderson's Pathology». Многие университетские и частнопрактикующие патологи за рубежом довольно громко заявляют о своей неприязни к аутопсии, о том, что им просто не нравится эта процедура. В итоге, сегодня для получения специализации «врач-патолог» Royal College

of Pathologists (UK) предлагает учебный курс без освоения каких-либо компетенций в практике аутопсии. В отечественных публикациях нам не удалось найти указаний на такое отношение наших клиницистов и патологоанатомов, однако мы встречаемся с подобными проявлениями в обыденной практике, даже у ординаторов, пожелавших стать патологоанатомами и не желающих учиться в секционном зале.

Наш личный опыт свидетельствует о более важных причинах снижения интереса к аутопсиям. Так, клиницистов сегодня не удовлетворяет недостаточный технологический (и не только!) уровень патологоанатомических исследований, не позволяющий провести более детальное изучение патологических процессов. Снижение в Российской медицине интереса клинициста к аутопсиям является фактом, за которым мы видим и нашу корпоративную ответственность патологоанатомов. Мы не сомневаемся, что руководители клиник, ПАБ и ПАО считают аутопсию самой сложной технологической процедурой нашей дисциплины, требующей полноценных теоретических и практических знаний в общей и частной патологии, а также и должного уровня понимания клинических вопросов, особенно в области критических и терминальных состояний, морфологического обоснования недостаточности функции органов и других. Почему же тогда в этой сфере деятельности, у секционного стола и микроскопа, преимущественно участвуют наименее опытные врачи ПАО, для которых в дальнейшем даже не предусмотрено повышение квалификации по прозекторскому делу и сложностям клинико-патологоанатомического анализа.

Созданная нашими Учителями в советские времена система клинико-патологоанатомического контроля, способствовавшая повышению всех уровней лечебного дела при активной роли патологоанатомов, претерпела существенные изменения, и далеко не в лучшую сторону. Таков ход истории здравоохранения и медицины в России; в настоящее время формируются новые задачи патологической анатомии, среди которых нам необходимо определить перспективы клинической аутопсии и секционного дела в целом. Речь идёт в частности о современных технологических успехах, позволяющих использовать секционный материал для исследований в области молекулярной патологии.

Анализ зарубежных публикаций, в которых обсуждается исторические периоды клинических аутопсий от Морганьи и Рокитанского, до их широкого применения в XX веке, и последующего снижения интереса к настоящему времени, свидетельствует о тенденции остановки дальнейшего падения числа вскрытий. Постулируется, что аутопсия должна

быть обязательной при чётко определённых обстоятельствах. Проведение аутопсий в будущем авторы считают необходимым, поскольку сохраняется достаточно высокий процент расхождений между клиническими и патологоанатомическими данными. Расхождения в статьях обычно классифицируются в соответствии с критериями Goldman L et al., которые, по нашему мнению, должны использоваться и нашими специалистами. Литературные источники о расхождениях, анализированных по L. Goldman, многочисленны и представляют интерес в прогностическом плане. Так, Wittschreiber et al. сообщили о 1800 вскрытиях взрослых в Институте патологии Charité в Берлине: уровень основных расхождений класса I составил 10,7%. В работе Winters B, Custer J, Galvagno SM et al. сообщают: «...наши результаты показывают, что ежегодно 34 000 пациентов отделения интенсивной терапии в США могут умереть в результате ошибки класса I, послужившей причиной смерти».

Важно, что в США не прекращается перманентная дискуссии о последствиях низкого числа аутопсий для научной, практической медицины и для медицинского образования. Многие учёные-медики прогнозируют ухудшение диагностики, лечения, медико-биологического, эпидемиологического, и даже клинико-фармакологического анализа, а также снижение уровня подготовки врачей, если не будет восстановлена аутопсия как сердцевина медицинской практики. Мы надеемся, что это мнение будет услышано и в современной России.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИОКАРДА ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЁННЫХ ЖИВОТНЫХ**

Иванова В.В.¹, Серебрякова О.Н.¹, Долбня А.Д.¹, Мильто И.В.^{1,2}

¹*ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

²*ФГБУН Северский биофизический научный центр, ivvera92@rambler.ru*

**MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM
OF PRETERM BORN ANIMALS**

Ivanova V.V.¹, Serebryakova O.N.¹, Dolbnya A.D.¹, Milto I.V.^{1,2}

¹*Siberian State Medical University, Tomsk*

²*Seversk Biophysical Research Centre*

У преждевременно рождённых детей повышен риск раннего развития болезней системы кровообращения, при этом сведения о гистологических особенностях сердца людей, рождённых недоношенными, немногочисленны. Актуальным является экспериментальное исследование сердца преждевременно рождённых животных в постнатальном периоде онтогенеза в динамике.

Цель исследования: дать морфологическую характеристику миокарда левого желудочка сердца 6-месячных преждевременно рождённых крыс-самцов.

Исследование проведено на доношенных (n=5) и рождённых на 24 ч ранее срока (n=5) крысах-самцах стока Вистар. Продолжительность пренатального периода онтогенеза доношенных крыс составила 22 суток, преждевременно рождённых крыс – 21сутки. Преждевременное рождение крыс индуцировано однократным подкожным введением беременной крысе мифепристона в дозе 10 мг/кг массы тела на 20 сутки беременности (патент Li, Morgan, US 2005/0014676A1, 2005). Животных выводили из эксперимента в возрасте 6-и месяцев асфиксией углекислым газом. Проведено гистологическое (гематоксилин и эозин, окрашивание по методу Массона) и иммуногистохимическое (выявление CD31, десмина, коннексина 43) исследование миокарда левого желудочка крыс. В миокарде левого желудочка сердца крыс, рождённых на 24 ч ранее срока, установлено 2-кратное увеличение относительной площади коллагеновых волокон (p=0,01) и 1,4-кратное снижение относительной площади кровеносных капилляров (p=0,008). Относительная площадь кардиомиоцитов преждевременно рождённых и доношенных крыс не отличалась. Однако, в миокарде левого желудочка сердца преждевременно рождённых животных

продемонстрировано 3-кратное снижение площади ($p=0,008$) и 1,13-кратное снижение интенсивности коннексин 43-позитивного окрашивания ($p=0,000$).

Таким образом, в возрасте 6-и месяцев у самцов крыс, рождённых на 24 ч ранее срока, установлены структурные изменения миокарда левого желудочка сердца, по сравнению с аналогичными характеристиками доношенных крыс. Структурно-функциональные изменения сердца у преждевременно рождённых животных могут быть причиной ограничения функционального резерва и компенсаторно-приспособительного потенциала сердца.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 24-25-00015.

МЕТОДИКА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПОЛНОРАЗМЕРНЫХ КОРРОЗИОННЫХ СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ ЦЕЛЫХ ОРГАНИЗМОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Лозина М.В.^{1,2}, Ширипенко И.А.^{1,2}, Малыгин Б.В.², Громов П.О.², Миронова А.С.², Конак М.А.², Ступнович Д.В.², Беширова Э.Т.², Безуглова Т.В.,¹ Мнихович М.В.^{1,2}

¹ *НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского", Москва, mnichmaxim@yandex.ru*

² *Медицинский университет Петровского ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского", Москва*

METHOD OF MANUFACTURING FULL-SIZE CORROSIVE VASCULAR PREPARATIONS OF WHOLE ORGANISMS OF LABORATORY ANIMALS: APPLICATION OF THE METHOD AND ITS PROSPECTS

Lozina M.V.^{1,2}, Shiripenko I.A.^{1,2}, Malygin B.V.², Gromov P.O.^{1,2}, Konak M.A.², Mironova A.S.², Stupnovich D.V.², Beshirova E.T.,² Bezuglova T.V.², Mnikhovich M.V.^{1,2}

¹ *Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow*

² *Petrovsky Medical University "Petrovsky National Research Center of Surgery", Moscow*

Введение. Реактуализация и модифицирование старых методов создания наглядных учебных пособий и уникальных музейных образцов приобрели новые возможности

реализации в свете достижений химической и фармацевтической промышленности. Коррозионные препараты представляют собой слепки полых структур, получаемые путем заполнения анатомических образований жидкими растворами, способными к затвердеванию (Ярославцев Б.М. 1961). Нами предлагается модернизированный метод изготовления полноразмерных коррозионных сосудистых препаратов целых организмов лабораторных животных. Разработка метода создания таких типов препаратов стала возможна с применением фармакологических препаратов.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили лабораторные крысы линии Wistar и беспородные морские свинки. Для обеспечения глубокой заливки без артефактов мельчайших сосудов лабораторного животного были применены антикоагулянты прямого действия, которые вводили живым крысам и морским свинкам с целью распределения вещества в сосудистом русле для достижения фармакологического эффекта. Далее производилась эвтаназия животного, его препарирование в виде снятия шкуры с целью достижения лучшей коррозии, а также промывание сосудистого русла физиологическим раствором. Следом производился этап непосредственного изготовления сосудистого препарата: нагнетание затвердевающего вещества в сосудистую систему через нисходящую часть аорты и дугу в 2 этапа.

Результаты. Проработан доступный и эффективный способ изготовления коррозионных препаратов сосудистого русла полноразмерных организмов лабораторных животных, имеющий своим результатом готовый препарат с высокой наглядностью. Данный метод был применен для изготовления 15 коррозионных препаратов сосудов лабораторных крыс и 3 морских свинок. Итог работы представлен топографически верными сосудистыми слепками, демонстрирующими индивидуальную и видовую вариабельность строения сердечно-сосудистой системы.

Заключение. Использование разработанной модификации изготовления коррозионных препаратов позволяет изучить вариантную анатомию сердечно-сосудистой системы разных видов животных, что может быть использовано в рамках музейного дела, фундаментальных медицинских исследований, преподавания и обучения в области медицины.

НЕКОТОРЫЕ МОРФОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

*Моисеенко Т.И., Непомнящая Е.М., Ульянова Е.П., Франциянц Е.М., Адамян М.Л.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава
России, Ростов-на-Дону, evgeniyamarkovna@mail.ru*

SOME MORPHOBIOLOGICAL ASPECTS OF ENDOMETRIAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

*Moiseenko T.I., Nepomnyashchaya E.M., Ulyanova E.P., Frantsians E.M., Adamyan M.L.
National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don*

Введение. Рак тела матки (РТМ) – ведущая онкогинекологическая патология с тенденцией возрастного диссонанса и признаками ухудшения прогноза. РТМ – морфологически неоднородное заболевание: более 75% случаев карцином эндометрия (КЭ) представлены эстрогензависимой эндометриоидной аденокарциномой (ЭАК). Остальные 20% занимают более агрессивные редкие опухоли, в число которых входит плоскоклеточная карцинома эндометрия (ПКЭ). Морфологически различают ЭАК с плоскоклеточной метаплазией (встречается в 15%) и ПКЭ с частотой регистрации около 2%. Этиология и патогенез вышеперечисленных карцином изучены недостаточно; их общность, этапность или различия не доказаны.

Цель исследования. Изучить патоморфологические особенности ЭАК с плоскоклеточной метаплазией и ПКЭ, определить возможную биологическую связь через иммуногистохимические (ИГХ), гормональные и микробиологические факторы.

Материалы и методы. Исследование проведено на ретроспективном материале 90 пациенток с верифицированными ЭАК, ЭАК с плоскоклеточной метаплазией и ПКЭ в возрасте от 32 до 89 лет. Все больные пролечены по стандартной методике и обследованы в НМИЦ онкологии г. Ростова-на-Дону за период с 2016 по 2024 годы. В тканях удаленных опухолей определяли морфологическую структуру, экспрессию маркеров p16 и pRb и детекцию ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типы). Сравнительный и статистический анализ полученных данных проведен с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (U-критерий).

Результаты и обсуждение. Морфологические особенности опухолей эндометрия от

ЭАК - ЭАК с плоскоклеточной метаплазией – к ПКЭ, - существенно различались по классическим критериям. Обнаружено, что все больные с ПКЭ находились в глубокой менопаузе; опухоль развивалась на фоне атрофического эндометрия и в 82% случаев сопровождалась диффузным аденомиозом. ПКЭ отличалась низкой степенью дифференцировки (G3) у 75% больных. При ЭАК с плоскоклеточной метаплазией G3 дифференцировка определена только в 38% случаев. Показатели ИГХ p16 и pRb демонстрировали признаки агрессии карциномы эндометрия от ЭАК к ПКЭ по медианам значений экспрессии p16: при плоскоклеточной метаплазии в 1,7 раз ($p=0,059$) по отношению к ЭАК, и в 2,3 раза ($p=0,020$) – при ПКЭ. По статусу позитивности в группах больных с плоскоклеточным компонентом преобладали пациентки с p16 + опухолями (по 75% в каждой группе), тогда как в группе с ЭАК таких выявили всего 28%. В отношении маркера pRb в группах с ЭАК медиана значений практически не имела отличий. А вот в группе с ПКЭ наблюдалось резкое уменьшение экспрессии данного белка в 2,3 раза ($p=0,041$). В группах с ЭАК и ЭАК с плоскоклеточной метаплазией по статусу позитивности преобладали пациентки с pRb+ опухолями (82,5% и 74,2% соответственно), тогда как в группе с ПКЭ превалировали больные с pRb- опухолями (58%).

Особенности экспрессии p16 и pRb тесно связаны с белком E6, который определяет злокачественный фенотип ВПЧ-инфекции. Изучение характера инфицирования карциномы эндометрия ВПЧ обнаружило, что ЭАК была инфицирована в 46,7% случаев; ЭАК с плоскоклеточной метаплазией - в 52,9% случаев, а в ПКЭ ВПЧ поражал 78,5% больных. При анализе типовой принадлежности ВПЧ-положительных образцов, было установлено, что в ЭАК с плоскоклеточной метаплазией чаще встречался 18 тип ДНК ВПЧ (66,7%), в ПКЭ преобладал 16 тип ВПЧ (82%). При этом оказалось, что уровень белка E6 в ткани ЭАК с плоскоклеточным компонентом в 37,4 раза превышал содержание E6 в интактном (без опухоли) эндометрии. Следует отметить еще одну особенность метаболизма ПКЭ – опухоль развивалась на фоне падения уровня прогестерона с одновременным повышением количества андрогена и концентрации тестостерона, формируя андрогенный тип метаболического ожирения, при котором концентрация белка E6 в карциноме с плоскоклеточным компонентом превышала в 73,2 раза по сравнению с интактной тканью.

Заключение. Проведенное исследование позволяет приоткрыть новую страницу в изучении патогенеза одной из редких и агрессивных форм РТМ – плоскоклеточной

карциномы эндометрия. Полученные данные заставляют по-новому оценить роль ВПЧ в этиологии данной опухоли. Особенностью ВПЧ является способность к длительной многолетней персистенции в эндометрии, прекратившем систематическое обновление, без возможности приобретения иммунитета. На данный момент не известен триггер, запускающий опухолевую трансформацию атрофического эндометрия на фоне аденомиоза и гормональной инверсии – гиперандрогении. Эти новые данные создают перспективы для будущих исследований.

**МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БИОПТАТОВ ПИЩЕВОДА С
ПРИМЕНЕНИЕМ ШКАЛЫ EoEHSS В ДИАГНОСТИКЕ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО
ЭЗОФАГИТА**

Мотылев Е.Н., Маслénкина К.С., Михалева Л.М.

НИИ морфологии человека им. акад. А.П.Авцына ФГБНУ «РНЦХ им.акад.

Б.В.Петровского», Москва

**MORPHOMETRIC STUDY OF ESOPHAGEAL BIOPSY SPECIMENS USING EoEHSS
IN DIAGNOSTICS OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS**

Motylev E.N., Maslenkina K.S., Mikhaleva L.M.

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific

Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”

Введение. Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) является иммуно-опосредованным заболеванием пищевода, которое у взрослых наиболее часто проявляется дисфагией и морфологически характеризуется инфильтрацией слизистой оболочки пищевода преимущественно эозинофилами (≥ 15 в поле зрения при увеличении $\times 400$). При этом сама по себе эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода не является специфичной и встречается при ряде других заболеваний, включая рефлюкс-эзофагит, герпесвирусный эзофагит, ахалазию, гиперэозинофильный синдром, группу воспалительных заболеваний кишечника, при аутоиммунных заболеваниях. Для диагностики и определения активности эозинофильного эзофагита разработана патоморфологическая шкала оценки ЭоЭ (EoEHSS), которая включает выраженность и распространенность 8 характерных для ЭоЭ морфологических параметров.

Цель исследования. Оценить частоту различных морфологических проявлений и активность ЭоЭ по шкале EoEHSS.

Материалы и методы. В исследование вошло 84 пациента с впервые диагностированным ЭоЭ в возрасте от 18 до 77 лет (медиана возраста — 32 года [24-43]), 64 мужчины и 20 женщин (соотношение 3,2:1). Пациентам выполнялась диагностическая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией на разных уровнях (не менее 3 фрагментов из дистального и не менее 3 фрагментов из проксимального отдела пищевода). Биоптаты окрашивали гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа в сочетании с альциановым синим и по Маллори для выявления фиброза. Морфометрический анализ биоптатов проводился с использованием шкалы EoEHSS с оценкой в баллах от 0 до 4 выраженности (степени) и протяженности (стадии) 8 параметров: эозинофильной инфильтрации, эозинофильных абсцессов (ЭА), поверхностного напластования эозинофилов (ПН), базальноклеточной гиперплазии, расширения межклеточных пространств, поверхностного повреждения эпителия (ППЭ), дискератоза и фиброза собственной пластинки слизистой оболочки. Анализ данных проводили методами непараметрической статистики: различия между биоптатами из дистального и проксимального отдела пищевода оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, корреляционную связь между переменными рассчитывали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов с впервые выявленным ЭоЭ пиковое число эозинофилов в слизистой оболочке пищевода составило ≥ 15 в поле зрения при увеличении $\times 400$, медиана 46 эозинофилов [25-89]). По шкале EoEHSS медиана степени эозинофильной инфильтрации составила 2 балла [2-3], стадии — 3 балла [2-3]. ЭА выявлены у 48 пациентов (57,14%), медиана степени составила 1 балл EoEHSS [0-1], стадии — 1 балл [0-1]. Между эозинофильной инфильтрацией и ЭА выявлена умеренная корреляционная связь ($r = 0,69$). ПН эозинофилов отмечено у 24 пациентов (28,57%). Отмечена умеренная корреляционная связь между ПН и эозинофильной инфильтрацией ($r = 0,37$), ПН и ЭА ($r = 0,55$). Базальноклеточная гиперплазия выявлена у всех пациентов и варьировала от 15 до 90%, медиана степени соответствовала 2 баллам [1,25-3], стадии — 2 баллам [2-3]. Межклеточный отек обнаружен у всех пациентов: медиана степени — 3 балла [2-3], медиана стадии — 2 балла [1-3]. Поверхностное повреждение эпителия (ППЭ) наблюдалось у 65 пациентов (77,38%), медиана степени — 1 балла [1-2], стадии — 1 балл [1-

2]. Обнаружена умеренная корреляционная связь между ППЭ и ПН ($r = 0,62$), ППЭ и ЭА ($r = 0,51$), ППЭ и эозинофильной инфильтрацией ($r = 0,38$). Дискератоз установлен у 18 пациентов (21,43%). Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки пищевода присутствовал у 98,04% пациентов, у которых этот признак возможно было оценить (у 50 из 51 пациента с наличием в биоптатах собственной пластинки слизистой оболочки), с медианой степени 2 балла [2-3] и медианой стадии 1 балл [0-1]. Медиана суммы баллов степени по шкале EoEHSS составила 12 [8-13,75 баллов], медиана суммы баллов стадии — 10 баллов [8-12 баллов]. Различий в степени и стадии параметров шкалы EoEHSS между биоптатами из дистального и из проксимального отдела пищевода не получено.

Заключение. Морфометрическая оценка биоптатов пациентов с ЭоЭ при помощи шкалы EoEHSS, помимо оценки пикового числа эозинофилов, дает ценную информацию, отражающую протяженность и выраженность не только воспалительных изменений, но и проявлений ремоделирования слизистой оболочки пищевода. Кроме того, использование шкалы EoEHSS позволяет установить диагноз ЭоЭ при низком числе интраэпителиальных эозинофилов.

**ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ПРЕДИКТИВНЫХ
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ДИСПЛАЗИИ И РАКЕ
ПИЩЕВОДА**

Науменко М.С., Маслѐнкина К.С., Михалева Л.М.

*НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный
центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва*

**ASSESSMENT OF THE LEVEL OF EXPRESSION OF IMMUNOHISTOCHEMICAL
MARKERS IN ESOPHAGEAL DYSPLASIA AND CANCER**

Naumenko M.S., Maslenkina K.S., Mikhaleva L.M.

*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific
Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"*

Введение. Частота выявления рака пищевода, по оценке IARC, продолжает расти. При этом, несмотря на программу повторных эндоскопических исследований для

канцеропревенции у пациентов с пищеводом Барретта, злокачественные образования пищевода продолжают выявлять на запущенных стадиях, что определяет низкую пятилетнюю выживаемость пациентов. В то же время, существует необходимость в поиске предиктивных маркеров как для оценки риска неопластической прогрессии диспластических изменений, так и для определения прогноза рака пищевода.

Цель исследования. Оценить выраженность иммуногистохимической реакции с маркерами p53, Ki67 и p16 у пациентов с дисплазией на фоне пищевода Барретта и у пациентов с раком пищевода.

Материалы и методы. В исследование вошло 30 пациентов с дисплазией пищевода на фоне пищевода Барретта и 74 пациента с раком пищевода. Биопсированные фрагменты слизистой оболочки пищевода, полученные при эзофагогастродуоденоскопии, фиксировали в 10% забуференном формалине. Проводилось окрашивание гистологических срезов гематоксилином и эозином, а также реактивом Шиффа в сочетании с альциановым синим по стандартной методике. Выполнялось иммуногистохимическое окрашивание с антителами к p53 (DO-7), Ki67 (MM-1), p16 (SP49). Анализ данных проводили методом непараметрической статистики с использованием критерия Фишера при уровне значимости различий $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Из 30 пациентов с дисплазией на фоне пищевода Барретта у 25 диагностирована низкая степень дисплазии (low-grade), у 5 - тяжелая степень дисплазии (high-grade). В группе пациентов с раком пищевода у 50 выявлена аденокарцинома пищевода, у 24 – плоскоклеточный рак пищевода. Для обоих гистологических типов преобладала умеренная степень дифференцировки (63,51%). Высокий уровень реакции к p53 выявлен у 33,33% пациентов с дисплазией при пищеводе Барретта (в 100% при тяжелой степени дисплазии). Уровень Ki67 при low-grade дисплазии составлял около 65% [55-75%], при high-grade дисплазии 90% [85-95%]. Ядерное и цитоплазматическое окрашивание p16 выявлено в 17,5% эпителиальных клеток при low-grade дисплазии [10-25%] и в 85% эпителиальных клеток при high-grade дисплазии [80-90%]. Высокий уровень реакции на p53 отмечен у 35 (47,30%) пациентов с раком пищевода: у 25 пациентов с аденокарциномой пищевода (50%) и у 11 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода (45,83%). Высокий уровень реакции на p16 выявлен у 27 пациентов с аденокарциномой пищевода (54%) и лишь у 2 пациентов с плоскоклеточным раком

пищевода (8,33%), ($p < 0,01$). Уровень Ki67 в опухолях варьировал от 18% до 95%. Высокий уровень Ki67 наблюдался в 81,08% опухолей и чаще определялся при высоком уровне реакции на p53 в обоих гистологических типах рака пищевода ($p < 0,01$).

Заключение. Аберрантная иммуногистохимическая реакция с маркерами p53, Ki67 и p16 наблюдается на всех этапах канцерогенеза аденокарциномы, а также в плоскоклеточной карциноме пищевода. В то время как высокий уровень реакции маркера p53 сочетается с высоким уровнем Ki67 как при дисплазии на фоне пищевода Барретта, так и при раке пищевода, для иммуногистохимического маркера p16 такая связь не показана. Частота высокого уровня реакции с маркером p16 выше для аденокарциномы по сравнению с плоскоклеточным раком пищевода. Требуются дальнейшие исследования для выявления прогностической роли данных маркеров при раке пищевода.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ В ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНАХ МОТОРНОЙ КОРЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТАРЕНИИ

Окулова К.М.^{1,2}, Баранич Т.И.^{1,2}, Воронков Д.Н.¹, Сухоруков В.С.^{1,2}

¹ФГБНУ «Российский Центр Неврологии и Нейронаук», Москва, Россия,

kseniaokul2101@gmail.com

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им.

Н. И. Пирогова», Москва, Россия

FEATURES OF CHANGES IN MITOCHONDRIAL DYNAMICS IN NEURONS OF THE HUMAN MOTOR CORTEX DURING AGING

Okulova K.M.^{1,2}, Baranich T.I.^{1,2}, Voronkov D.N.¹, Sukhorukov V.S.^{1,2}

¹*Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, kseniaokul2101@gmail.com*

²*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*

Введение. Одним из факторов нейронального повреждения при старении является развитие митохондриальной дисфункции, отражением которой является изменение объема митохондриального пула, а также митохондриальной динамики – сложного процесса, включающего деление и слияние митохондрий. Высокая функциональная нагрузка больших пирамидных нейронов V слоя моторной коры актуализирует необходимость

исследования механизмов повреждения нейронов и адаптации этих клеток в условиях возрастной инволюции. Ранее нами было показано увеличение количества маркера Dcp1, обеспечивающего деление митохондрий, в пирамидных нейронах V слоя моторной коры и отсутствие достоверных изменений маркера Mfn2, - одного из маркеров митохондриального слияния. Однако вопрос об изменении количества митохондрий, характере изменения других регуляторов митохондриального слияния – белков Opa1 и Mfn1, требует дальнейшего изучения.

Материалы и методы. Исследование проведено на аутопсийном материале моторной коры головного мозга умерших в возрасте 75 лет и старше (10 случаев). Контрольной группой был аналогичный материал умерших от внезапной сердечной смерти пациентов в возрасте 35-44 лет (10 случаев). Распределение маркеров TOMM20 (транслоказа TOMM20 используется в качестве маркера митохондриального пула), Mfn1, Opa1, оценивалось с помощью метода пероксидазной иммуногистохимии. Данные о средней плотности иммуногистохимического окрашивания нейронов V слоя моторной коры были получены в программе LeicaQWin. Статистическая обработка данных производилась с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Наблюдалось статистически значимое снижение уровня маркеров TOMM20 и Opa1 в группе старения относительно контроля. Достоверного изменения уровня маркера Mfn1 при старении относительно контроля не было обнаружено. Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы: снижение уровня TOMM20 при старении свидетельствует о снижении общего объема митохондриального пула нейронов V слоя моторной коры. При этом снижение уровня Opa1 на фоне ранее показанного увеличения уровня Dcp1 указывает на сдвиг баланса между делением и слиянием митохондрий в сторону деления и, как следствие, на фрагментацию митохондрий. Отсутствие значимых изменений уровня Mfn1 (как ранее и Mfn2), обеспечивающих слияние наружных митохондриальных мембран, при снижении уровня Opa1, контролирующего слияние внутренних мембран этих органелл, указывает на дисрегуляцию процесса слияния митохондрий и большую чувствительность внутренней митохондриальной мембраны к неблагоприятным факторам.

Заключение. Таким образом, была проведена комплексная оценка маркеров митохондриальной динамики в пирамидных нейронах V слоя моторной коры при старении

и обнаружена дисфункция процесса слияния митохондрий, препятствующей росту этих органелл в этих клетках, на фоне снижения в них объема митохондриального пула.

МЕТИЛИРОВАНИЕ ГЕНОВ МИКРОРНК И ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I-II СТАДИЙ

Осипова А.А.¹, Рябчиков Д.А.¹, Чулкова С.В.^{1,2}, Логинов В.И.³, Бурдённый А.М.³,

Кушлинский Н.Е.¹, Брага Э.А.³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.

Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И.

Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,

Москва

METHYLATION OF MIRNA AND LONG NON-CODING RNA GENES IN STAGE I-II LUMINAL BREAST CANCER

Osipova A.A.¹, Ryabchikov D.A.¹, Chulkova S.V.^{1,2}, Loginov V.I.³, Burdenny A.M.³, Kushlinskii

N.E.¹, Braga E.A.³

¹*Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of*

Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

²*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian*

Medical Research University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

³*Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of General Pathology and*

Pathophysiology", Russian Federation, Moscow

Введение. Установлено, что некодирующие транскрипты (микроРНК и днРНК) в злокачественных опухолях молочной железы оказывают важное регуляторное влияние, однако их экспрессия нарушена, что обуславливает особенности клинического течения этих новообразований. Одной из причин нарушения экспрессии микроРНК и днРНК является метилирование генов, которые кодируют указанные РНК. При этом, следует отметить, что как микроРНК, так и днРНК могут оказывать разнонаправленное действие,

либо индуцировать развитие опухоли, либо подавлять ее рост.

Цель исследования. Изучить метилирование генов микроРНК (*MIR-129-2*, *MIR-1258*, *MIR-132*, *MIR-148A*, *MIR-191*, *MIR-212*, *MIR-34b/c*, *MIR-339*) и днРНК (*MEG3*, *GAS5*, *ZEB1-AS1*, *SEMA3B-AS1*), их роль в прогнозе люминального рака молочной железы (РМЖ) I-II стадий.

Материалы и методы. Для анализа использовали парные образцы опухолевой и нормальной тканей молочной железы 367 больных люминальным РМЖ I-II стадий, которые прошли обследование и получили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В парных образцах опухоль и гистологически неизменная ткань молочной железы методом метил-специфичной ПЦР изучена частота метилирования промоторных областей CpG-районов исследованных генов *MIR129-2*, *MIR1258*, *MIR132*, *MIR148A*, *MIR191*, *MIR212*, *MIR34b/c*, *MIR339*, *MEG3*, *GAS5*, *ZEB1-AS1*, *SEMA3B-AS1*. Для статистической обработки результатов использовали программу STATISTICA, v. 23 и IBM SPSS Statistics, v. 21. Для сравнения непараметрических критериев использовали t-критерий Стьюдента, тест Манна-Уитни, Краскела-Уоллеса. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена и Пирсона. Анализ выживаемости больных люминальным РМЖ I-II стадий выполнен методом Каплан-Майера и с помощью регрессионного анализа Кокса.

Результаты и обсуждение. Установлено, что частота метилирования генов микроРНК (*MIR-129-2*, *MIR-132*, *MIR-148A*, *MIR-34b/c*, *MIR-1258*, *MIR-339*) повышена в опухолевой ткани по сравнению с прилегающей гистологически неизменной тканью молочной железы у больных люминальным РМЖ I-II стадий. Выявлено, что частота метилирования гена микроРНК *MIR-1258* прямо коррелирует с клинической стадией, размером первичной опухоли (категория Т) и статусом лимфатических узлов (категория N). Впервые показано, что частота метилирования генов днРНК (*MEG3*, *GAS5*, *ZEB1-AS1*, *SEMA3B-AS1*) повышена в опухолевой ткани молочной железы у больных люминальным РМЖ I-II стадий. Показано, что частота метилирования гена днРНК *MEG3* прямо коррелирует с клинической стадией и размером первичной опухоли (категория Т). Метилирование гена *MIR-148A* при люминальном РМЖ I-II стадий увеличивает риск смертности, а наличие метилирования генов *MIR-191* и *MIR-129-2* достоверно связано с прогрессированием опухоли. Установлено, что метилирование генов *MEG3* и *SEMA3B-AS1* повышает частоту прогрессирования, напротив, метилирование генов *GAS5* и *ZEB1-AS1*

снижает частоту прогрессирования РМЖ.

Заключение. Изучение метилирования генов микроРНК и днРНК позволяет охарактеризовать патогенез люминального РМЖ на молекулярном уровне, его связь с эпигенетическими событиями, что раскрывает особенности развития и прогрессирования данного вида опухоли. Метилирование генов в опухолевой ткани молочной железы при начальных I-II стадиях люминального РМЖ может быть использовано для построения прогноза. Изученные микроРНК и днРНК при установлении метилирования целевых генов могут в перспективе служить мишенями лекарственной терапии.

**ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ОТВЕТА
ПРОТОВОКОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА
НЕОАДЬЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ**

Павлов К.А.^{1,2}, Дубова Е.А.^{1,2}, Шехтер М.А.¹, Егоров В.И.³

¹ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, kpavlov@fmbcfmba.ru

²ООО «ЮНИМ», Москва

³Ильинская Больница, Московская область, городской округ Красногорск

**PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA RESPONSE TO NEOADJUVANT
THERAPY: PATHOLOGIC EVALUATION AND GRADING**

Pavlov K.A.¹, Dubova E.A.^{1,2}, Shekhter M.A.¹, Egorov V.I.³

¹FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, kpavlov@fmbcfmba.ru

²UNIM laboratory, Moscow

³Ilyinskaya hospital, Moscow region

Введение. Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы является агрессивной опухолью с пятилетней выживаемостью около 9%, занимающей третье место в качестве причины смерти от онкологических заболеваний, как среди мужчин, так и среди женщин. С увеличением частоты использования неoadьювантной терапии (НАТ) при лечении рака поджелудочной железы возникла необходимость гистологической оценки степени регресса опухоли патологом.

Цель. определить морфологические особенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы после НАТ.

Материалы и методы. Работа основана на морфологическом исследовании операционного материала от 86 пациентов с ПАК ПЖ, находившихся на лечении в Ильинской больнице и ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и перенесших радикальные резекции ПЖ с 2019 по 2024 года. Всем пациентам была проведена неoadьювантная терапия. У 64 (74,5%) пациентов использована схема терапии FOLFIRINOX, у остальных – FOLFIRINOX в сочетании с другими схемами. Количество курсов НАТ варьировало от 4 до 69. Среди пациентов было 45 женщин (52,3%) и 41 мужчина (47,7%) в возрасте от 39 до 83 лет, средний возраст – 61,2 года. Оценку регресса опухоли проводили согласно протоколу CAP.

Результаты и обсуждение. У 8 (9,3%) пациентов диагностирован полный ответ опухоли на проведенную терапию (CAP 0). Минимально выраженные признаки ответа опухоли на терапию или полное его отсутствие (CAP 3) выявлены у 42 пациентов (48,8%). Частичный ответ опухоли на НАТ был диагностирован у 36 (41,9%) пациентов: CAP 2 – у 31 (36,04%) пациента, CAP 1 – у 5 (5,81%).

При макроскопическом исследовании опухолей с полным (CAP 0) и выраженным (CAP 1) ответом на проведенную НАТ отмечались выраженные фиброзные изменения ткани ложа опухоли, распространяющиеся на прилежащую околопанкреатическую жировую клетчатку. В остальных наблюдениях уже при макроскопическом исследовании удавалось определить очертания опухоли. Все образцы ткани поджелудочной железы с опухолью после НАТ забирались для гистологического исследования тотально.

При микроскопическом исследовании основными изменениями, вызванными неoadьювантной терапией были фиброз с очаговой базофилией, гиперплазия островков Лангерганса, дистрофическое отложение солей кальция, отложения амилоида, появление холестериновых клефт, гипертрофия нервных стволов, утолщение интимы сосудов вплоть до полной облитерации просвета и выраженный эластоз их стенок, эозинофильные изменения опухолевых клеток. Скопления макрофагов без опухолевых клеток и скопления бесклеточной слизи также рассматривались как результаты лечения. Во всех наблюдениях, вне зависимости от степени выраженности ответа на предшествующую терапию, нами отмечено выраженное утолщение интимы стенок сосудов, как артериального, так и венозного типов, а также гиперплазия нервных стволов, особенно выраженная в периферических отделах ложа опухоли. Особую трудность для диагностики представляли

опухоли с полным и частичным ответом на проведенную терапию. Затруднения были связаны с необходимостью дифференцировки нежизнеспособных опухолевых клеток, обусловленных лечением, от дегенеративных опухолевых клеток, возникших в результате ишемических и некротических изменений опухоли, не связанных с лечением. В 8 наблюдениях полного и частичного ответа на проведенную терапию имела место выраженная гипертрофия островкового аппарата поджелудочной железы, в связи с чем потребовалась дифференциальная иммуногистохимическая диагностика с нейроэндокринными микроаденомами и опухолями. В участках фиброза часто обнаруживались неопухолевые склерозированные ацинарные структуры и протоки поджелудочной железы с реактивными изменениями эпителия, которые легко было спутать с комплексами аденокарциномы. В связи с этим при оценке ответа опухоли на лечения участвовало не менее двух патологов, специализирующихся на исследовании опухолей гепато-панкреато-билиарной зоны. Во всех случаях при наличии остаточной опухоли ее размер был подтвержден микроскопически, путем исследования картированных срезов железы.

Заключение. Морфологическая оценка ответа НАТ при раке поджелудочной железы достаточно сложна. Некоторые гистологические особенности ответа на лечение совпадают с гистологическими особенностями, наблюдаемыми при нелеченом раке поджелудочной железы, и представлены анаплазией опухолевых клеток, некрозов и фиброзом. В случаях выраженного ответа опухоли необходимо идентифицировать небольшие остаточные группы опухолевых желез или скоплений клеток среди фиброзного ложа, содержащего склерозированные ацинусы железы, мелкие протоки с реактивными изменениями эпителия, гиперплазированные островки. Тщательная оценка материала после резекции поджелудочной железы, включая тотальное взятие материала поджелудочной железы для гистологического исследования, важна для точной оценки эффекта терапии и улучшения результатов лечения пациентов.

ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА ИММУННЫЕ КЛЕТКИ ПОВРЕЖДЕННОГО НЕРВА КРЫСЫ

Петрова Е.С., Колос Е.А.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург,

iempes@yandex.ru

EFFECT OF CELL THERAPY ON IMMUNE CELLS OF INJURED RAT NERVE

Petrova E.S., Kolos E.A.

Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine", Saint

Petersburg, iempes@yandex.ru

Введение. Известно, что после механического повреждения нерва в его дистальном сегменте наблюдаются процессы валлеровской дегенерации: распад аксонов и миелиновых оболочек, формирование шванновских клеток репаративного фенотипа и их пролиферация, рекрутирование гематогенных моноцитов/макрофагов и др. Актуальность настоящего исследования связана с недостатком фундаментальных знаний, касающихся молекулярных механизмов регуляции процессов валлеровской дегенерации и взаимодействия клеток эндоневрия регенерирующего нерва: шванновских клеток, клеток кровеносных сосудов, фибробластов и иммунных клеток. Предполагается, что наряду с гематогенными макрофагами и шванновскими клетками в устранении продуктов распада миелина в нерве после повреждения участвуют резидентные макрофаги и нейтрофилы [Lindborg et al., 2017]. Целью настоящего исследования явилось изучение плотности распределения нейтрофилов и макрофагов в эндоневрии седалищного нерва крысы после повреждения и введения мезенхимных стволовых клеток (МСК).

Материалы и методы. Седалищные нервы крыс Вистар-Киото (n=35) повреждали путем наложения лигатуры (40 с). Животным подопытной группы однократно вводили субпериневрально МСК костного мозга крыс той же линии были. МСК были получены в ООО «Транстехнологии» (СПб). На препаратах, окрашенных гематоксилином-эозином проводили подсчет нейтрофилов на единицу площади с пересчетом на 1 мм². Идентификацию макрофагов эндоневрия осуществляли с помощью иммуногистохимического выявления кальций-связывающего белка Iba-1. Используя программу ImageJ, измеряли площадь, занимаемую Iba-1+ клетками эндоневрия и сравнивали у двух групп животных: с лигатурой и с лигатурой и введением МСК.

Результаты и обсуждение. Через 6 ч после операции в эндоневрии в области повреждения можно видеть мигрирующие из кровеносных сосудов нейтрофилы, через 24 ч их число возрастает. Показано, что в период, начиная с 1 ч по 24 ч, в месте повреждения и дистальном сегменте нерва площадь, занимаемая Iba-1+ структурами, заметно увеличивается по сравнению с интактным нервом. Это связано с активацией резидентных макрофагов, которая выражается в увеличении объема цитоплазмы, увеличении и утолщении их отростков. Через 7 сут (в срок, который считается пиком миграции в эндоневрий гематогенных моноцитов/макрофагов) в дистальном сегменте поврежденного нерва резко возрастает количество Iba-1+клеток. Рекрутируемые макрофаги активно фагоцитируют продукты распада миелина. Сравнительное исследование площади, занимаемой Iba-1-иммунореактивными клетками, в группе крыс с лигатурой и в группе крыс, получающих клеточную терапию, показало, что однократное введение МСК приводит к снижению активации резидентных макрофагов и задержке миграции гематогенных макрофагов. Показано также, что число нейтрофилов на единицу площади снижается в группе животных, которым вводили МСК. Молекулярные механизмы воздействия клеточной терапии на нейтрофилы неизвестны [Lindborg et al., 2017]. Что касается макрофагов, на разных экспериментальных моделях показано, что экзогенные МСК могут влиять на поляризации макрофагов и формирование противовоспалительного M2 фенотипа [Kim et al., 2015; Liu et al., 2024].

Заключение. Установлено, что однократная субпериневральная трансплантация МСК костного мозга приводит к снижению реакции фагоцитирующих клеток эндоневрия на травму: уменьшение активации резидентных макрофагов, снижение плотности распределения мигрирующих нейтрофилов и гематогенных моноцитов/макрофагов. Для выяснения молекулярных механизмов влияния клеточной терапии с применением МСК на разные популяции клеток поврежденного нерва необходимы дальнейшие исследования.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МАТЕРИАЛА БРАШ-БИОПСИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПИЩЕВОДА БАРРЕТА

Полоз Т.Л.¹, Титов С.Е.^{2,3}, Анищенко В.В.^{1,4}, Веряскина Ю.А.², Куликов В.Г.⁵

¹АО медицинский центр «Авиценна», ГК «Мать и Дитя», Новосибирск

²ФГБУН «Институт Молекулярной и Клеточной биологии» СО РАН

³АО «Вектор-Бест», Новосибирская область, р.п. Кольцово

⁴ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет

⁵НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН niikel@niikel.ru 5

MOLECULAR GENETIC ANALYSIS OF BRUSH BIOPSY MATERIAL FOR THE DIAGNOSIS OF BARRETT'S ESOPHAGUS

Poloz T.L.¹, Titov S.E.^{2,3}, Anishchenko V.V.^{1,4}, Veryaskina Y.A.², Kulikov V.G.⁵

¹AO Medical Center "AVICENNA" of the group of companies "Mother and Child"

²Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

³AO Vector-Best

⁴Novosibirsk State Medical University

⁵Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

Введение. Рост заболеваемости аденокарциномой пищевода связывают с развитием кишечной метаплазии при пищеводе Баррета (ПБ), который считается предопухолевым поражением, на фоне которого по данным Fitzgerald et al (2014) в 5-8% наблюдений возникает аденокарцинома. В слизистой оболочке пищевода внутриэпителиальная неоплазия (ВЭН) развивается в метапластическом эпителии кишечного типа, включающем бокаловидные клетки. Задача, как можно более раннего выявления опухолевых и предопухолевых процессов в слизистой пищевода, в том числе ПБ может быть решена с применением молекулярно-генетического анализа (МГА).

Цель исследования: изучить перспективности классификатора, основанного на профилировании белок-кодирующих генов, мРНК и миРНК, в материале браш-биопсий у пациентов с ПБ, для дифференциации патологических изменений в слизистой пищевода и подтверждении морфологического диагноза с помощью молекулярно-генетических исследований.

Материалы и методы. Исследованы 82 препарата материала браш-биопсий со слизистой пищевода, полученные при эзофагогастроскопии. Из них у 33 пациентов с морфологическим диагнозом ПБ, установленным ранее при гистологическом исследовании биопсийного материала, а также 49 образцов браш-биопсий слизистой пищевода пациентов, у которых диагноз ПБ не был подтвержден при гистологическом исследовании, в том числе, у 10 пациентов с ранее диагностированным ПБ после проведенного лечения (аргон-плазменной абляции). Для разделения образцов на «ПБ» и «не ПБ» был использован классификатор на основе экспрессии 2 мРНК и 2 миРНК, разработанный нами ранее, при исследовании изменений пищевода в гистологических образцах. (Анищенко В.В. и др. 2020) Уровень экспрессии мРНК генов CDKN2A и TERT, а также миРНК-196b и -21 определялся с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени. Стратификацию образцов на разные группы проводили с помощью алгоритма построения дерева принятия решений C-RT.

Результаты и обсуждение. В результате применения полученного классификатора к цитологическим образцам, полученным при браш-биопсии слизистой при подтвержденном диагнозе ПБ: 29 образцов определились как «ПБ» и 4 как «не ПБ». Из 39 образцов полученных при браш-биопсии слизистой без ПБ, 2 были классифицированы как «ПБ» и 37 как «не ПБ». Таким образом, для выявления ПБ чувствительность оказалась 87,8% (95% ДИ 70,8-96%), а специфичность – 94,8% (95% ДИ 81,3-99,1%). Из 10 образцов браш-биопсий слизистой пищевода после аргон-плазменной абляции 7 определились как «не ПБ».

Полученные данные позволяют предположить, что в трёх случаях «отрицательный» результат морфологии, не подтверждающий наличие ПБ после лечения, при «положительном» результате МГА может свидетельствовать о наличии молекулярных изменений в эпителии в то время как морфологические изменения еще не видны, что может быть связано с более высоким риском рецидива патологического процесса, и, как следствие, развития злокачественного новообразования.

Заключение. Применение полученного классификатора из набора двух мРНК (генов CDKN2A и TERT) и двух миРНК (миРНК-196b и -21) для исследования образцов браш-биопсий слизистой у пациентов с ПБ, может быть перспективным дополнительным методом для динамического наблюдения за пациентами с этой патологией. в то время как морфологические изменения еще не видны.

**ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ И СОСТАВА КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН ПРИ
ВАРИАНТАХ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ**

**Потапов А.Л.¹, Логинова М.М.¹, Елагин В.В.¹, Кузнецова И.А.^{1,2}, Сироткина М.А.¹,
Гладкова Н.Д.¹, Раденска-Лоповок С.Г.³**

¹ФГБОУ ВО «Приволжский Исследовательский Медицинский Университет», Нижний
Новгород, potapov_al@pimunn.net

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко»

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова»

**CHANGES IN THE STRUCTURE AND COMPOSITION OF COLLAGEN FIBERS IN
VULVAR LICHEN SCLEROSUS VARIANTS**

*Potapov A. L.¹, Loginova M.M.¹, Elagin V.V.¹, Kuznetsova I.A.², Sirotkina M.A.¹, Gladkova
N.D.¹, Radenska-Lopovok S.G.³.*

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, potapov_al@pimunn.net

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Введение. Склероатрофический лихен вульвы (СЛВ) — хроническое воспалительное заболевание кожи, приводящее к необратимым анатомическим изменениям и являющееся основным фактором риска развития плоскоклеточной карциномы вульвы. Патогенез СЛВ включает активацию аутоиммунных механизмов, окислительный стресс и деструкцию дермы. Золотым стандартом диагностики СЛВ остаётся биопсия, однако заболевание сопровождается полиморфными изменениями соединительной ткани, которые трудно оценить с помощью традиционных гистологических методов из-за ограниченной информативности и сложности интерпретации. В данной работе мы применяем микроскопию генерации второй гармоники (ГВГ) — инновационный метод визуализации коллагеновых волокон, а также иммуногистохимическое исследование для определения коллагенов I, III и V типов.

Цель исследования. Охарактеризовать изменения структуры и состава коллагеновых волокон дермы при СЛВ с использованием микроскопии генерации второй гармоники и иммуногистохимии.

Материалы и методы. Исследование включало 45 пациентов с клинически и гистологически подтверждённым СЛВ (возраст 59 ± 5 лет) и 12 контрольных пациентов без патологии вульвы (55 ± 7 лет). Выполнено окрашивание Гематоксилин-Эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и Орсеином. Для оценки структуры коллагеновых волокон использована микроскопия генерации второй гармоники (ГВГ). Иммуногистохимическое исследование коллагенов I, III и V типов проведено с полуколичественной оценкой интенсивности (0+, 1+, 2+, 3+).

Результаты и обсуждение. Комплексное исследование кожи позволило описать четыре группы изменений, которые могут расцениваться как варианты поражения дермы: начальный, умеренный, выраженный и тяжелый.

При начальном варианте наблюдалось утолщённая ШИК – положительная базальная мембрана, отек между пучками коллагена и воспалительный инфильтрат. ИГХ-реакция на коллаген I типа слабо положительна (1+), на коллагены III и V типов отрицательна (0+). ГВГ микроскопия продемонстрировала более длинные и тонкие коллагеновые волокна по сравнению с нормальной кожей вульвы.

При умеренном варианте отмечается утолщение базальной мембраны, волокнистая структура дермы не визуализируется при окрашивании ГЭ и по Ван-гизону, наблюдается широкая ШИК-положительная зона. ИГХ-реакция на коллагены I, III и V типов положительна (2+). ГВГ микроскопия демонстрирует короткие фрагментированные, плотно расположенные коллагеновые волокна средней толщины.

При выраженном варианте отмечается образование очагов гомогенизации коллагеновых пучков под эпидермисом. Зона гомогенизации не дифференцируется от окружающих тканей при окраске ГЭ, однако окрашивается фуксином и положительна при ШИК-реакции. Отек возникает вокруг отдельных групп коллагеновых волокон и имеет очаговый характер. ИГХ-реакция на коллаген I типа сильно положительна (3+), на коллаген III и V типов положительна (2+). ГВГ микроскопия демонстрирует крайне тонкие (0,6-0,9 мкм) и короткие коллагеновые волокна, которые не визуализируются при световой микроскопии.

Тяжелый вариант поражения характеризуется наличием зоны обширного склероза дермы. Зона склероза окрашивается фуксином, однако отрицательна при ШИК-реакции. Наблюдается утолщение базальной мембраны эпителия и сосудов. ИГХ реакция на

коллаген I, III типа сильно положительна (3+), V типа слабо положительна (1+). ГВГ микроскопия демонстрирует крайне тонкие (0,45-0,6 мкм), короткие беспорядочно расположенные волокна коллагена.

Эластические волокна продемонстрировали изменения, которые не зависели от варианта поражения дермы, отмечался эластолиз (16/45 образцов), увеличение количества эластических (17/45) волокон и эластоз (12/45).

Заключение. Микроскопия генерации второй гармоники в сочетании с иммуногистохимическим исследованием позволила выявить ключевые изменения коллагеновых волокон и выделить четыре стадии поражения дермы при СЛВ, что расширяет возможности морфологической диагностики и понимание патогенеза заболевания.

ПРЕДИКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СТРУКТУР «КЛЕТКА-В-КЛЕТКЕ» ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Потапов А.Л.¹, Спащанский Р.С.¹, Казаков А.А.², Шепелева А.А.², Бугрова М.Л.¹,
Раденска-Лоповок С.Г.^{1,3,4}, Дружкова И.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский Исследовательский Медицинский Университет», Нижний Новгород, potapov_al@pimunn.net

²ГАУЗ НО «НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

⁴ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования", Москва

PREDICTIVE POTENTIAL OF CELL-IN-CELL STRUCTURES IN COLORECTAL CANCER

Potapov A. L.¹, Spashchanskii R.S.¹, Kazakov A.A.², Shepeleva A.A.², Bugrova M.L.¹, Radenska-Lopovok S.G.^{1,3,4}, Druzhkova I. N.¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, potapov_al@pimunn.net

²Research Institute of Clinical Oncology "Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary"

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

⁴*Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow*

Введение. Структуры «клетка-в-клетке» (КВК) представляют собой гистологическую картину клетки, расположенную внутри другой клетки, и встречаются при множестве злокачественных опухолей. Многочисленные публикации демонстрируют, что гомотипические КВК, формирующиеся из двух раковых клеток, являются фактором плохого прогноза, устойчивости к химио- и иммунотерапии при колоректальном раке (КРР). Образование КВК можно рассматривать как процесс формирования безопасной среды, в которой поглощенная опухолевая клетка может избежать воздействия химиотерапевтических препаратов или иммунного надзора. Таким образом, анализ КВК в операционном материале КРР может оказаться простым и полезным предиктивным фактором, позволяющим прогнозировать результат терапии. Однако отсутствие стандартизированной методики подсчета ограничивает применение данного критерия в прикладных исследованиях.

Цель исследования. Продемонстрировать предиктивный потенциал структур КВК и разработать методику их количественного анализа для операционных образцов КРР человека.

Материалы и методы. В исследовании использовались опухолевые ксенотрансплантаты, полученные путём подкожной инъекции суспензии клеток в бедро иммунодефицитных мышей nude. Было исследовано 30 образцов опухолей линий НСТ116, НТ29 и химиорезистентной линии НСТ116-ОХАР. Образцы были получены как без лечения, так и после терапии в режимах FOLFOX и FOLFIRI. Клинический материал включал 58 операционных образцов аденокарциномы ободочной, сигмовидной и прямой кишки человека (pT1-pT4). Для всех полученных образцов выполнен подсчет КВК на инвазивном крае и в центральной зоне опухоли по гистологическим препаратам, окрашенным гематоксилином-эозином, количество КВК указано в пересчете на мм².

Результаты и обсуждение. Установлено, что количество КВК на инвазивном крае опухоли достоверно выше, чем в центральной зоне опухоли как в ксенотрансплантатах линии НСТ116, НТ29, так и в операционных образцах КРР человека (p < 0,0001). ИГХ-исследование (СК20) подтвердило преобладание гомотипических над гетеротипическими структурами КВК.

Режимы FOLFOX и FOLFIRI продемонстрировали умеренный терапевтический

эффект для линии НСТ116, НТ29. При этом количество КВК значительно возросло после лечения режимом FOLFIRI (с 20 ± 4 до 31 ± 8 шт. для НСТ116; с 18 ± 5 до 31 ± 10 шт. для НТ29, $p=0,02$), тогда как после терапии FOLFOX достоверных изменений не выявлено. Так же в ксенотрансплантатах резистентной линии КРР НСТ116-ОХАР наблюдалось большее количество КВК, чем в контрольной, не резистентной линии НСТ116 (51 ± 6 против 20 ± 4 шт., $p=0,02$).

Для операционного материала КРР человека были разработаны основные и дополнительные критерии идентификации КВК, а также описаны структуры, которые могут быть ошибочно приняты за КВК. Определены зоны подсчета для проведения точного и воспроизводимого анализа.

Заключение. Увеличение количества КВК на инвазивном крае ксенотрансплантатов НСТ116 и НТ29 после лечения в режиме FOLFIRI, а также в резистентной линии НСТ116-ОХАР по сравнению с нерезистентной НСТ116 свидетельствует о потенциальной возможности использования КВК в качестве предиктивного фактора при КРР. Разработанный протокол анализа КВК в хирургическом материале КРР позволяет стандартизировать подсчет и использовать его в прикладных исследованиях.

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 056-03-2024-046.

**АГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ
ПРИЗНАКОВ, ХАРАКТЕРНЫХ ДЛЯ ЛЕЙОМИОМЫ С ДЕФИЦИТОМ
ФУМАРАЗЫ**

Рогожина А.С.¹, Бадлаева А. С.^{1,2}, Трегубова А.В.¹, Асатурова А.В.^{1,2}

¹ *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова», Москва, doc.rogozhina@gmail.com*

² *ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва.*

**DIAGNOSTIC VALUE AND INTEROBSERVER REPRODUCIBILITY OF
CHARACTERISTIC FEATURES IN FUMARASE DEFICIENCY LEIOMYOMA**

Rogozhina A.S.¹, Badlaeva A.S.^{1,2}, Tregubova A.V.¹, Asaturova A.V.^{1,2}

¹ *FSBI “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov”, Moscow, doc.rogozhina@gmail.com*

² *Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow.*

Введение. Лейомиома с дефицитом фумаразы (dFH-лейомиома) представляет собой редкий вариант гладкомышечной мезенхимальной опухоли, возникающий при инактивации гена фумаразы. Морфологически dFH-лейомиома может быть ошибочно диагностирована патологоанатомами как атипическая лейомиома из-за схожих гистологических признаков. Однако актуальность проблемы выходит за рамки патоморфологии, так как дефицит фумаразы, обусловленный герминальной мутацией, связан с синдромом Рида и повышает риск развития папиллярного почечно-клеточного рака 2 типа у молодых пациентов. Несмотря на углубление знаний о морфологии dFH-лейомиом, системный анализ и воспроизводимость признаков между патологоанатомами остаются предметом для дальнейших исследований.

Цель исследования. Определить диагностическую значимость гистологических признаков, ассоциированных с дефицитом фумаразы, и воспроизводимость наиболее значимых морфологических критериев для определения dFH-лейомиом.

Материалы и методы. В исследование включено 45 образцов опухолей с ретроспективным диагнозом «атипическая лейомиома». С целью окончательной верификации диагноза для всех образцов выполнено ИГХ-исследование с использованием антител к фумаразе и S-(2-сукцино)-цистеину. Каждый случай был проанализирован 3 патологоанатомами без знания окончательного гистотипа опухоли на предмет наличия

признаков, характерных для дефицита фумаразы: повышенная клеточность, распределение ядерной атипии и степень ее выраженности, наличие эозинофильных глобул, сосуды по типу «рогов оленя» и периваскулярный отек. Для оценки согласованности между врачами рассчитывалась каппа Флейсса. Диагностическая значимость морфологических признаков определялась по чувствительности и специфичности.

Результаты и обсуждение. Согласно результатам ИГХ-исследования дефицит фумаразы был обнаружен более чем в половине случаев лейомиом, диагностированных ранее как атипические (57,7%). Наиболее диагностически значимыми морфологическими признаками для выявления dFH-лейомиом стали эозинофильные глобулы, сосуды по типу «рогов оленя» и наличие в опухоли диффузной ядерной атипии. Так, эозинофильные глобулы присутствовали в 88,5% случаев dFH-лейомиом и лишь в 18,8% атипичных лейомиом ($p < 0,0001$) и обладали высокой чувствительностью (88%) и специфичностью (84,2%) в прогнозировании дефицита фумаразы. При оценке воспроизводимости вышеуказанного признака между всеми патологоанатомами выявлено, что каппа Флейсса составила 0,63, т.е. находилась на хорошем уровне. Тонкостенные разветвленные сосуды по типу «рогов оленя» встречались в 73% dFH-лейомиом и только в 26,3 % атипичных лейомиом ($p=0,003$), также имея высокую чувствительность и специфичность (88% и 83,3% соответственно). При анализе распределения ядерной атипии установлено, что в dFH-лейомиомах преобладала диффузная атипия (84,6%), а в атипичных лейомиомах □ очаговая (62,5%). Чувствительность и специфичность прогнозирования дефицита фумаразы для диффузной атипии составила 84% и 62,5%, соответственно. Кроме того, dFH-лейомиома статистически значимо чаще встречалась у пациентов более молодого возраста ($34,1 \pm 7,3$ года) по сравнению с группой атипических лейомиом ($42,4 \pm 12,1$ года). Другие клинико-морфологические признаки статистически значимых различий не показали.

Заключение. В данном исследовании показана высокая частота дефицита фумаразы среди опухолей, изначально диагностированных как атипическая лейомиома, что подтверждает сложность дифференциальной диагностики этих двух нозологий. Показано, что эозинофильные глобулы, разветвленные сосуды по типу «рогов оленя» и диффузная ядерная атипия обладают высокой диагностической значимостью и могут быть рассмотрены в качестве морфологических «индикаторов» dFH-лейомиом. Хорошая воспроизводимость среди патологоанатомов такого ключевого признака, как

эозинофильные глобулы, делает его особенно перспективным для использования в ежедневной клинической практике. Таким образом, выявление морфологических особенностей, патогномоничных для дефицита фумаразы, может служить основанием для ИГХ-исследования и дальнейшего направления молодых пациентов на генетическое консультирование.

МНОГОМЕРНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛОДА И ПЛАЦЕНТЫ

Родионов В.Э.^{1,2}, Ничипоров А.И.¹, Чернов И.А.², Кириллов Ю.А.^{1,2,3}

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», г. Москва

² ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава
России, г. Тюмень

³ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» НИИ
морфологии человека имени академика А.П. Авцына, г. Москва

MULTIDIMENSIONAL ANALYSIS OF PREDICTORS OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE FETUUS AND PLACENTA

Rodionov V.E.^{1,2}, Nichiporov A.I.¹, Chernov I.A.², Kirillov Yu.A.^{1,2,3}

¹ Moscow multidisciplinary clinical center «Communarka», Moscow

² Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen

³ Avtsyn Research institute of human morphology of Federal state budgetary scientific institution
“Petrovsky national research centre of surgery”, Moscow

Введение. Масса плода и плаценты являются ключевыми показателями перинатального развития. Морфометрическая оценка плода и плаценты с учетом эндогенных (этнических, наследственных и др.) и экзогенных (историко-временных, социально-экономических, технологических и др.) факторов остается наиболее доступным и при этом информативным методом диагностики. Быстрое развитие медицинских технологий и изменение социально-экономических условий гестации делает необходимым постоянную актуализацию влияния различных факторов на морфометрические показатели плода и плаценты.

Цель исследования. Выявить основные факторы, влияющие на морфометрические параметры плода и плаценты, с помощью многомерного статистического анализа.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ клинических данных 1047 случаев родоразрешения в ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» г. Москва в период с 01.01.2024 по 01.07.2025. Статистический анализ данных выполнен в программе Jamovi (версия 2.6.26, The jamovi project (2024)) и включал описательные статистики, корреляционный анализ, построение регрессионной модели, стратификацию анализа по полу плода.

Результаты и обсуждение. Все случаи были разделены на две группы в зависимости от пола плода (мужской пол (n=524) и женский пол (n=523)). Плоды мужского пола характеризовались большими средними значениями массы тела (медиана 3530 г против 3360 г) и массы плаценты (медиана 450 г против 436 г) по сравнению с плодами женского пола. При этом медианные значения роста (52,0 см в обеих группах), срока гестации (39,0 недель) и возраста матери (30,0 лет) между группами были сопоставимы

Корреляционный анализ выявил статистически значимые ($p \leq 0,05$) взаимосвязи между изучаемыми параметрами. Масса плода сильно коррелировала с его ростом ($r=0,914$) и массой плаценты ($r=0,712$). Срок гестации продемонстрировал сильную положительную связь с массой ($r=0,707$) и ростом ($r=0,783$) плода. Масса тела матери показала слабые корреляции с параметрами плода ($r=0,267$) и плаценты ($r=0,236$).

Множественный регрессионный анализ выявил, что независимыми предикторами массы плода являются рост плода ($\beta=127,31$; $p \leq 0,001$), масса плаценты ($\beta=1,46$; $p \leq 0,001$), роды по счету ($\beta=23,68$; $p \leq 0,001$), масса тела матери ($\beta=1,38$; $p=0,010$) и возраст матери ($\beta=-3,37$; $p=0,013$). Срок гестации, продемонстрировавший сильную связь в двумерном анализе, не внес независимого вклада в многомерную модель.

Стратифицированный по полу плода анализ выявил, что масса тела и возраст матери оказались независимыми значимыми предикторами массы плода исключительно для мужской подвыборки ($\beta=1,86$; $p=0,019$ и $\beta=-5,91$; $p=0,003$ соответственно). Масса плаценты продемонстрировала более сильное влияние на массу мальчиков по сравнению с девочками ($\beta=1,56$ vs 1,33).

Заключение. Результаты анализа позволили выявить сильные положительные связи между морфометрическими показателями плода и плаценты, в то время как связь материнских факторов (возраст, масса) с параметрами плода являлась слабой или умеренной. Множественная регрессионная модель выявила, что независимыми и

статистически значимыми предикторами массы плода являлись (в порядке убывания силы влияния, судя по весам): рост плода, масса плаценты, роды по счету, масса родильницы и возраст родильницы. Срок гестации не внес независимого вклада в модель при учете всех остальных факторов. Стратификация анализа по полу плода показала, что плоды мужского пола демонстрировали большую чувствительность к нутритивному статусу (массе тела) и возрасту матери, что требует особого внимания при ведении беременности у женщин старшей возрастной группы и с отклонениями в массе тела, ожидающих рождения мальчика.

РАННЯЯ НЕЙРУЛЯЦИЯ ЧЕЛОВЕКА

Савельев С.В., Гулимова В.И., Прощина А.Е., Отлыга Д.А., Сонин Г.А.

Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.

Авцына, Москва, braincase@yandex.ru

HUMAN EARLY NEURULATION

Saveliev S.V., Gulimova V.I., Proshchina A.E., Otlyga D.A., Sonin G.A.

*Avtsyn Research institute of human morphology of Federal state budgetary scientific institution
“Petrovsky national research centre of surgery”, Moscow, Russian Federation*

Введение. Согласно общим представлениям первые признаки нервной системы появляются при нейруляции на 18 день после оплодотворения. Через два дня нервная пластинка начинает формировать трубчатый участок. В эмбриональный период от появления первых нервных валиков до формирования первичной зоны смыкания нервных валиков происходят активные перестройки нервной пластинки. Ключевые ранние эмбриологические преобразования будущего головного мозга происходят с 18 по 23 день после оплодотворения и завершаются на 25 день закрытием рострального нейропора. Эти исследования были проведены на крайне ограниченном материале, который не всегда соответствовал нормальному развитию человека. По этой причине все эмбриональные события между 8-й и 10-й стадиями развития описаны поверхностно и представляют собой обобщенные представления о нейруляции млекопитающих. Основной проблемой изучения ранней нейруляции человека является малодоступность материала и отсутствие сведений о морфологических трансформациях нейроэпителлия на анатомическом уровне. Нейруляцию

человека описывают на основе реконструкций гистологических препаратов, не видя внешней морфологии эмбрионов. При этом многие детали развития человека ускользают от внимания и более двухсот лет остаются неизвестными.

Цель исследования. Описать эмбриональные события перестройки нервной пластинки человека от 2-сомитной до 8-сомитной стадии в области формирования головного мозга.

Материалы и методы. Исследованы аутопсии эмбрионов от 18 матерей возрастом 19-27 лет из коллекции лаборатории развития нервной системы НИИМЧ им. академика А.П. Авцына. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института морфологии человека им. ак. А.П. Авцына (Протокол №33(9) от 07 февраля 2022 года). Целостные цитотрофобласты после фиксации (4% параформальдегид на 0,1М фосфатном буфере, pH 7,0–7,4) препарировали, а эмбрионов на различных стадиях развития фотографировали. Образцы обезвоживали, заливали в парафин и готовили серийные срезы толщиной 10 мкм, которые окрашивали гемтоксилин-эозином или по Маллори.

Результаты и обсуждение. Нейруляция начинается у человека при биологическом возрасте в 18 дней и размерах эмбриона в 1,35-1,5 мм. В этот момент формируются парные роstralные нервные валики длиной около 800 мкм. Они представляют собой самостоятельные структуры, поскольку между ними формируется ясно видимый просвет. Наружный валик несколько длиннее внутреннего и они напоминают форму спортивного лука. Парные валики роstralного участка нервной пластинки впервые обнаружены человека и у других приматов не отмечены. Время существования парных роstralных границ нейруляционной пластинки позволяет выделить этот период как самостоятельную подстадию. Она продолжается от периода появления парной закладки двух передних сомитов и сохраняются вплоть до обособления второго сомита. Эта ситуация развивается несколько часов и завершается формированием временных медиальных складок нейроэпителлия вдоль оси нервной пластинки. Эти провизорные складки изгибаются латерально и формируют угол, предваряющий первую пару сомитов. К этому моменту развития у эмбриона чётко видны три сомита и активно формируется роstralный участок четвёртого. Медиальные провизорные валики нервной пластинки исчезают, но валиков, ограничивающих головную часть нервной пластинки, становится три. Эта фаза морфогенеза необычна для нейруляции приматов и других. Она скоротечна и продолжается

до полного обособления четвёртого сомита. Поперечные сегменты медиальных временных складок сливаются и образуют замыкающий головную область многослойный угол, направленный остриём в ростральном направлении. В этот момент нейруляции головной регион эмбриона полностью морфологически отделён валиками от закладки спинного мозга. Завершение морфогенеза пятого сомита совпадает с исчезновением медиальных провизорных валиков. Одновременно происходит распрямление трёх нервных валиков и разворачивание головной зоны нервной пластинки. Этот участок подвергается кратковременной эверсии, которая предшествует началу замыкания нервной пластинки. Следовательно, в морфогенезе человека обнаружены многочисленные временные валики нейроэпителлия, которые не известны для других приматов. Их роль в формировании нервной системы не совсем понятна, но явно недооценена. Не исключено, что обнаружен ранее не известный эмбриональный механизм детерминации или кодирования позиционной информации нейроэпителиальных клеток, который реализуется в дифференцировочных генетических каскадах после нейруляции.

Заключение. В работе описаны ранее неизвестные морфогенетические события при нейруляции человека. Показано существование воспроизводящихся в индивидуальном развитии временных (провизорных) нейроэпителиальных структур. Их морфогенетическое происхождение связано с локальной агрегацией нейробластов нервной пластинки, что может быть причиной пространственной детерминации развития мозга человека.

**СЕКРЕЦИЯ IL-1В МАКРОФАГАМИ, ПОЛУЧЕННЫМИ ИЗ МОНОЦИТОВ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

Садыхов Н.К., Шахпазян Н.К.

*НИИ морфологии человека им. А.А. Авцына, НМИЦ хирургии им. А.В. Петровского,
Москва, Россия*

**IL-1B SECRETION BY PERIPHERAL BLOOD MONOCYTE-DERIVED
MACROPHAGES IN RELATION TO COLORECTAL CANCER PROGRESSION**

Nikolay K. Sadykhov, Nikolay K. Shakhpazyan

*Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Center of
Surgery, Moscow, Russia*

Введение. Провоспалительные цитокины при хроническом воздействии способствуют развитию ассоциированных с воспалением заболеваний, в число которых входит колоректальный рак. IL-1 β является одним из таких цитокинов, в литературе недостаточно информации о его системном влиянии на организм в различные промежутки развития опухоли.

Цель исследования. Целью работы была оценка влияния опухоли на способность моноцитов продуцировать IL-1 β до и после стимуляции LPS в зависимости от стадии заболевания.

Материалы и методы. В работе принимали участие 20 пациентов со средним возрастом в 71 год соответствующие критериям включения и исключения, с гистологически подтвержденным диагнозом колоректальный рак (КРР). У пациентов отбиралась периферическая кровь, из которой с помощью фиколла градиентным центрифугированием изолировалась моноклеарная фракция. Полученную фракцию смешивали с магнитными наночастицами и разделяли магнитным сепарированием через колонки. Полученные моноциты CD14⁺ для получения культуры макрофагов, культивировались в многолуночной планшете в трех лунках. Эксперимент начинался на 6 сутки, полностью отбиралась среда из лунок, проводилась промывка PBS, далее добавлялась среда с добавлением LPS в концентрации 100 мкг/мл (при разведении 100 нг/мл). Через 24 часа из каждой лунки отбиралась среда для определения концентрации IL-1 β методом иммуноферментного анализа. Лунки с клетками промываются PBS и

происходит вторая стимуляция LPS. Еще через 24 часа отбирали культуральную среду для оценки уровня IL-1 β . Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Graphpad Prism 8 v. 8.0.2.

Результаты и обсуждение. Было обнаружено статистически значимое увеличение базальной секреции макрофагами IL-1 β между I и более поздними стадиями заболевания (15,39 пг/мл (8,358-25,52) и 30,33 пг/мл (16,74-44,20) соответственно). Кроме того, наблюдалось значимое увеличение кратности прироста секреции IL-1 β моноцитами после 1 стимуляцией LPS у пациентов с поздними стадиями КРР по сравнению с первой стадией (в 9,081 раз (3,686-9,672) и в 1,635 (1,424-4,205) раз соответственно). Не обнаружено связи степени дифференцировки (грейда) с уровнем секреции IL-1 β .

Согласно нашим данным, имеется системное влияние КРР на врожденную иммунную систему, выражающееся в изменении свойств моноцитов периферической крови, а именно – в увеличении секреции IL-1 β полученными из них макрофагами в культуре, что более выражено на поздних стадиях заболевания. Также видно, что наибольшей динамики секреция IL-1 β достигает на IV стадии заболевания после 1-ой стимуляции.

Полученные результаты могут объясняться имеющимися в литературе данными, что злокачественные опухоли (КРР в частности) обладают системным воздействием на кроветворение на уровне костного мозга. Согласно нашим данным, провоспалительная активность клеток опухолевой стромы моноцитарного происхождения (опухоль-ассоциированные макрофаги, миелоидные супрессорные клетки) закладывается на системном уровне и, возможно, имеет нарастающий по мере прогрессирования заболевания эффект.

Заключение. Результаты настоящего исследования показали, что выраженность провоспалительной готовности у моноцитов пациентов с КРР на системном уровне нарастает при более поздних стадиях и, видимо, касается в первую очередь предрасположенности пациентов с поздними стадиями к более выраженной провоспалительной реакции после первой встречи с паттернами вызывающими воспалительный ответ.

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛЛАГЕНОВЫХ И ЭЛАСТИЧЕСКИХ ВОЛОКОН В
СТЕНКЕ АОРТЫ КРЫС**

Серебрякова О.Н.¹, Иванова В.В.¹, Долбня А.Д.¹, Сабирова И.С.¹, Мильто И.В.^{1,2}

¹ *ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск,*

oserebryakovan@gmail.com

² *ФГБУН “Северский биофизический научный центр”*

**DISTRIBUTION OF COLLAGEN AND ELASTIC FIBERS IN THE RATS AORTIC
WALL**

Serebryakova O.N.¹, Ivanova V.V.¹, Dolbnya A.D.¹, Sabirova I.S.¹, Milto I.V.^{1,2}

¹ *Siberian State Medical University*

² *Seversk Biophysical Research Center*

Введение. В связи с прогрессирующим ростом болезней системы кровообращения, особую актуальность получили экспериментальные исследования по моделированию различных сердечно-сосудистых заболеваний на лабораторных животных. Более глубокое изучение гистофизиологических особенностей строения сердечно-сосудистой системы лабораторных животных, в частности крыс, необходимо для правильного подбора релевантной экспериментальной модели.

Цель исследования. Выявить особенности распределения волокнистого компонента межклеточного вещества средней оболочки стенки восходящей части, дуги, а также грудного и брюшного отделов нисходящей части аорты крыс у половозрелых крыс.

Материал и методы. Объектом исследования стали половозрелые самцы крыс стока Вистар (n=10, 6 месяцев, 300 ± 20 г.). Животных содержали в стандартных условиях вивария с 12-часовой продолжительностью светового дня и свободным доступом к пище и воде. Выведение из эксперимента осуществляли асфиксией углекислым газом. Фрагменты стенки восходящей части, дуги, а также грудного и брюшного отделов нисходящей части аорты фиксировали в забуференном формалине (БиоВитрум, Россия) в течение суток. Промывали и обезвоживали в Isoprep (БиоВитрум, Россия), с последующей парафинизацией и изготовлением блоков. Готовили поперечно ориентированные срезы фрагментов стенки аорты толщиной 4 мкм на ротационном микротоме (Thermo Fisher Scientific, США). Срезы окрашивали орсеином для селективного выявления эластических

волокон (ПанЭко, Россия) и по методу Массона с использованием анилинового синего для верификации коллагеновых волокон (ЭргоПродакшн, Россия). С помощью светового микроскопа (Zeiss, Германия) анализировали особенности волокнистого компонента межклеточного вещества и осуществляли фотосъёмку CanonG5 (Canon, Китай). В программе FII на микрофотографиях срезов, окрашенных орсеином, подсчитывали удельный объем эластических волокон не менее чем в 10 полях зрения. Удельный объем коллагеновых волокон оценивали аналогичным образом на микрофотографиях срезов, окрашенных по методу Массона. Полученные количественные данные сравнивали по анатомическим фрагментам.

Результаты и обсуждения. Средняя оболочка стенки аорты крыс состоит из гладких миоцитов, расположенных параллельно к просвету сосуда, и эластических мембран, состоящих из плотно сплетенных эластических волокон. В связи с более низкими гемодинамическими нагрузками, в стенке аорты крыс обнаруживается менее выраженная окончатость строения эластических мембран, в сравнении с аортой человека. Количество эластических мембран также кратно меньше в сравнении со стенкой аорты человека. В стенке восходящей части аорты крыс обнаруживается 10-11 эластических мембран, в дуге – 9-10, в стенке грудного и брюшного отделов нисходящей части аорты обнаруживается 6-7 эластических мембран. Данные особенности связаны с уменьшением гемодинамической нагрузки по мере удаления сосуда от сердца. При анализе волокнистого компонента межклеточного вещества средней оболочки стенки аорты наибольший удельный объём эластических волокон определяется в ее восходящей части, наименьший – в стенке брюшного отдела нисходящей части. В межламеллярных промежутках средней оболочки также определяются коллагеновые волокна различной степени зрелости. При сравнении показателей различных анатомических частей аорты крыс было показано, что наибольший удельный объем коллагеновых волокон выявляется в средней оболочке стенки брюшного отдела нисходящей части, наименьший – в стенке восходящей части аорты крыс. В стенке дуги аорты обнаруживается преобладание эластических волокон, тогда как в стенке грудного отдела нисходящей части аорты приблизительно равное количество эластических и коллагеновых волокон.

Заключение. Преобладание коллагеновых или эластических волокон в межклеточном веществе средней оболочки стенки аорты крыс зависит преимущественно от гемодинамической нагрузки. Таким образом, эластические волокна, отвечающие за обратимую деформацию стенки аорты, преобладают в средней оболочке восходящей ее части. Коллагеновые волокна, придающие стенке сосуда необходимую жесткость, преобладают в средней оболочке брюшного отдела нисходящей части аорты.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЛОВУШКИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ЛАТЕРАЛЬНО-РАСПРОСТРАНЯЮЩИХСЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПОДСЛИЗИСТЫХ ДИСЕКЦИЙ

Сетдикова Г.Р., Вербовский А.Н.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

MORPHOLOGICAL TRAPS IN THE DIAGNOSIS OF LATERALLY SPREADING COLON NEOPLASMS AFTER ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTIONS

Setdikova G.R., Verbovsky A.N.

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Institute

Введение. Под термином латерально-распространяющиеся неоплазии (ЛСН) толстой кишки понимают новообразования более 20 мм, при которых горизонтальное распространение вдоль стенки кишки превышает вертикальное. По данным литературы частота ЛСН не превышает 15% от всех колоректальных опухолей, а частота подслизистой инвазии колеблется от 2,6% до 12,3%. ЭПД позволяет удалять новообразования толстой кишки единым блоком вне зависимости от размера образования. Именно хирург «раскалывает» образец на пенопластовой подложке и помечает края резекции. Однако, несмотря на имеющиеся рекомендации по исследованию образцов после проведенной ЭПД, патолог может столкнуться с диагностическими трудностями.

Цель данной работы явилось описание возможных морфологических ловушек при исследовании образцов после ЭПД.

Материал и методы. Работа основана на операционном материале от 317 пациентов с латерально распространяющимися новообразованиями толстой кишки, находившихся на лечении в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с 01.08.2021 по 01.08.2025 гг. Среди больных преобладали женщины, соотношение Ж:М=1,3:1. Возраст

пациентов варьировал от 28 до 86 лет. После этого, образец помещается в 10% забуференный раствор формалина на 18-24 часа, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные парафиновые срезы толщиной 3 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты исследования. Первым шагом любого морфологического исследования – это макроскопическое исследование, где указывался размер всего иссеченного слизистого лоскута, затем размер образования с обязательным измерением расстояния до краев резекции. При неоплазиях 0-IIa по парижской классификации, макроскопически образование практически не заметно, что вызывает определенные трудности. В таких случаях мы либо, декорировали специальными чернилами вертикальный край резекции, либо перемещали резецированный фрагмент на цветную подложку. Очень важно, чтобы при раскалывании хирург-эндоскопист разворачивал края резекции. Фиксированный образец становится хрупким и этот край может фрагментироваться в результате макроскопического исследования и тем самым привести к ложно-положительному статусу. В результате проведенного исследования установлено, что размер образований варьировал от 8 до 130 мм (средний 35,7мм). Немало вопросов возникало при макроскопическом исследовании и дальнейшей диссекции гигантских новообразований, размер которых превышал 90 мм. Во всех случаях мы использовали фотофиксацию на каждом этапе диссекции. При очень близком расположении образования к горизонтальному краю резекции, разрез должен обязательно проходить через образец таким образом, чтобы в один фрагмент попал данный край резекции и образование. При микроскопическом исследовании в преобладающем большинстве случаев образования были представлены аденомами. Так ворсинчатая аденома обнаружена в 27,4% (87/317) случаев, тубуло-ворсинчатая аденома в 22,4% (71/317), тубулярная аденома 2,5% (8/317), сидячее зубчатое повреждение в 16,1% (51/317). Интересно, что в 12,9% (41/317) были выявлены участки высокой степени дисплазии (High-grade), при этом фокус дисплазии мог быть минимальным, именно, поэтому важно оценивать все фрагменты ЛСТ для объективной гистологической оценки. Инвазивная колоректальная аденокарцинома обнаружена в 17,4% (55/317) случаев. Инвазия при колоректальной аденокарциноме варьировала от интрамукозальной (m, pTis) до субмукозной (sm1-3, pT1). При проведении статистического анализа в преобладающем большинстве случаев инвазивный рак обнаружен при

локализации новообразований в прямой кишке в 5,7% (18/55). Поэтому важно тщательно проводить морфологический анализ образцов после ЭПД в прямой кишке. Во всех образованиях более 8,0 см выявлена тяжелая степень дисплазии и/или минимально-инвазивный колоректальный рак.

Еще одной морфологической ловушкой при гистологическом исследовании ЛСТ толстой кишки является эпителиальный пролапс (ЭП) или псевдоинвазия. По нашим данным ЭП выявлен в 1,9% (6/317) случаев с локализацией всех аденом в сигмовидной кишке, однако именно эти образования вызвали трудности при морфологическом исследовании.

Обсуждение. Частота обнаружения ЛСТ колоректальных новообразований увеличилась в последние годы из-за введения скрининговых программ и развития эндоскопической диагностики и лечебных технологии. Поскольку LST тесно коррелируют с колоректальным раком, очень важно полностью понять клиническую картину и морфологические характеристики для выбора оптимальной последующей тактики лечения.

РОЛЬ CD68- И CD163-МАКРОФАГОВ В МИКРООКРУЖЕНИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Силаков К.А.¹, Бобров М.А.¹, Демяшкин Г.А.¹, Атыкшин Д.А.¹

¹ НОРЦ «Молекулярной морфологии» ФГАОУ ВО РУДН им. П. Лумумбы

THE ROLE OF CD68- AND CD163-MACROPHAGES IN THE MICROENVIRONMENT OF SKIN MELANOMA

Silakov K.A.¹, Bobrov M.A.¹, Demyashkin G.A.¹, Atyakshin D.A.¹

¹ Research Center of "Molecular Morphology" of the Federal State Educational Institution of Higher Education RUDN

Введение. Меланома кожи является одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей, характеризующихся высоким уровнем смертности. Важную роль в патогенезе играет микроокружение опухоли, ключевыми клеточными элементами которого выступают макрофаги. Их функциональное состояние и распределение отражают баланс между про- и противоопухолевыми механизмами. *Цель*

исследования: количественный анализ CD68- и CD163-макрофагов при ранних стадиях меланомы кожи; их связь с клиничко-морфологическими параметрами.

Материалы и методы. В исследовании анализировали гистологические микропрепараты 126 пациентов с меланомой кожи (стадии IA – IIIA по AJCC 8-го издания), окрашенных гематоксилином и эозином, а также после иммуногистохимических реакций с антителами к CD68 и CD163. Подсчет количества CD68- и CD163-макрофагов проводили в интра- и перитуморальных зонах методом hotspot-анализа. Статистическая обработка выполнялась непараметрическими тестами с уровнем значимости $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение. Установлено, что количество CD68- и CD163-макрофагов достоверно возрастает с увеличением толщины опухоли по Бреслоу и прогрессированием стадий по pT и AJCC. При толщине < 1 мм среднее число CD68 клеток в опухоли составляло 29.7 ± 4.3 , тогда как при $> 4,0$ мм – 70.3 ± 6.4 . Для CD163 клеток показатели увеличивались с 15.6 ± 2.8 до 39.8 ± 4.6 клеток. В перитуморальной зоне наблюдалось более выраженное накопление CD163 макрофагов, особенно в стадиях с изъязвлением. Наиболее резкий рост инфильтрации отмечен при переходе от стадий II к III. Выявленные особенности подчеркивают ключевую роль M2-ассоциированных макрофагов в ремоделировании микроокружения и прогрессии меланомы, что соотносится с данными современных исследований (Scortegagna et al., 2025).

Заключение. Количественный анализ CD68- и CD163-макрофагов в меланоме коже прямо пропорционально её стадии IA–IIIA: по мере прогрессии опухоли – возрастает количество макрофагов указанных популяций. При этом CD163 клетки демонстрируют наибольшую динамику, особенно в перитуморальных зонах меланомы. Эти данные не исключают их участие в канцерогенезе. Полученные результаты могут быть использованы для разработки прогностических моделей и поиска новых мишеней иммунотерапии.

**ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ
МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ДЕЛЕНИЯ В ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНАХ КОРЫ И
ГИППОКАМПА ПОД ДЕЙСТВИЕМ MDIVI-1**

Скворцова К.А.^{1,2}, Романенко А.С.^{1,2}, Воронков Д.Н.¹, Ставровская А.В.¹, Глинкина
В.В.¹, Харламов Д.А.³, Сухоруков В.С.^{1,2}

¹ФГБНУ Российский центр неврологии и нейронаук, г. Москва

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва,

³ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ», г.

Москва Skvortsova_ka@mail.ru

**IMMUNOMORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF CHANGES IN
MITOCHONDRIAL FISSION IN PYRAMIDAL NEURONS OF THE CEREBRAL
CORTEX AND HIPPOCAMPUS UNDER THE ACTION OF MDIVI-1**

Skvortsova K.A.^{1,2}, Romanenko A.S.^{1,2}, Voronkov D.N.¹, Stavrovskaya A.V.¹, Glinkina
V.V.¹, Kharlamov D.A.³, Sukhorukov V.S.^{1,2}

¹Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for

Children, Moscow, Skvortsova_ka@mail.ru

Введение. В настоящее время интерес к исследованию состояния митохондрий при различных заболеваниях и поиск потенциальных мишеней для их лечения являются востребованными направлениями в клеточной биологии. Известно, что митохондрии характеризуются динамичностью и подвергаются процессам деления и слияния в зависимости от энергетических и метаболических потребностей клетки. В физиологических условиях между этими двумя процессами поддерживается баланс. При патологических состояниях в нервной ткани баланс смещается преимущественно в сторону деления митохондрий, что, в конечном итоге, приводит к увеличению продукции АФК и еще больше повреждает клетку. Существует ряд препаратов-блокаторов митохондриального деления, которые имеют терапевтические перспективы для лечения различных заболеваний. Данные научных публикаций указывают на выраженную гетерогенность процесса митохондриального деления в зависимости от типа нейронов и их принадлежности к определённым мозговым структурам. В связи с этим, исследование в

различных регионах мозга паттернов этой активности и её модуляции под влиянием различных соединений, в том числе блокаторов деления, продолжает оставаться актуальной научной проблемой.

Цель. Охарактеризовать изменения локализации и содержания активированной формы белка деления митохондрий DRP1 под влиянием препарата-блокатора митохондриального деления Mdivi-1 в нейронах неокортекса и CA1-CA3 полей гиппокампа крысы.

Материалы и методы. Крыс Вистар выводили из эксперимента путем декапитации спустя 14 суток после введения Mdivi-1 (по 2,33 мг в 5 мкл) в каждый желудочек (в/ж) головного мозга (n=5). Крысам контрольной группы (n=5) вводили 0,9% р-р NaCl в/ж в том же объеме. Иммунофлуоресцентным методом исследовали распределение общей и фосфорилированной (активированной) по остатку Ser616 формы DRP1 в телах нейронов V слоя сенсорной коры, полей CA1 и CA3 гиппокампа. Полученные данные соотносили с изменениями субъединицы I цитохром-с-оксидазы (MT-CO1) по интенсивности флуоресценции. Для оценки длины митохондрий и общего объема их фракции использовали антитела к субъединице сукцинатдегидрогеназы митохондрий (SDHB). Солокализацию pDRP1 и MT-CO1 оценивали при помощи плагина «Colocalisation Threshold» в программе ImageJ, вычисляя коэффициенты Мандерса в выделенных на изображении телах клеток. Для статистической обработки данных применялся метод ANOVA. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ РЦНН.

Результаты и обсуждение. Распределение общей формы белка деления митохондрий DRP1 было равномерным в нейронах как неокортекса, так и гиппокампа в контрольной и экспериментальной группах, в то время как распределение фосфорилированной (активированной) формы DRP1 было в нейронах переменным. Отношение DRP1/MT-CO1 при введении Mdivi-1 статистически значимо увеличивалось в нейронах V слоя неокортекса, а отношение pDRP1/MT-CO1, наоборот, в этих нейронах снижалось ($p \leq 0,05$). При этом в нейронах V слоя неокортекса экспериментальной группы увеличивалась величина митохондриальной фракции и длина митохондрий, а солокализация по коэффициенту Мандерса активированной формы pDRP1 и MT-CO1 снижалась, что, вероятно, указывает на снижение активности митохондриального деления в клетках под действием препарата Mdivi-1. Показатели отношений DRP1/MT-CO1 и pDRP1/MT-CO1 в

нейронах CA1-CA3 полей гиппокампа, напротив, статистически значимо не изменялись в экспериментальной группе относительно контрольной. Содержание МТСО1 в нейронах обеих исследованных зон также не отличалось в экспериментальной группе относительно контрольной.

Заключение. Таким образом, нейроны V слоя неокортекса и CA1-CA3 полей гиппокампа крысы отличаются активностью фосфорилирования белка деления митохондрий DRP1 и активностью митохондриального деления.

Митохондриальное деление в нейронах V слоя неокортекса обладает большей чувствительностью к влияниям препарата-блокатора Mdivi-1: спустя 14 дней после введения препарата в этих нейронах снизилось содержание активированной формы белка, а содержание общей формы увеличилось, по-видимому, по компенсаторному механизму.

Нейроны CA1-CA3 полей гиппокампа показали меньшую чувствительность исследованных параметров к препарату Mdivi-1 спустя 14 дней после введения.

Выявленную гетерогенность реакции нейронов следует учитывать при разработке фармакологических средств, направленных на регуляцию митохондриальной динамики.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект No 24-25-00276).

РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СПИННОГО МОЗГА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ, КОДИРУЮЩИХ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Слепов Ю.К.^{1,2}, Фролова М.Е.¹, Емелин А.М.², Чернов А.С.³, Минаков А.Н.³, Родионов М.В.⁴, Телегин Г.Б.³, Деев Р.В.², Габитов А.Г.³, Исаев А.А.¹

¹ООО «Свифтген», Москва, slepovurij95@gmail.com

²НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва

³Филиал ГНЦ ИБХ РАН, Пущино

⁴МРНЦ им. А.Ф. Цыба, Обнинск

REGENERATIVE POTENTIAL OF THE SPINAL CORD WHEN GENETIC CONSTRUCTIONS ENCODING NEUROTROPHIC FACTORS IS USED

Slepov I.K.^{1,2}, Frolova M.E.¹, Emelin A.M.², Chernov A.S.³, Minakov A.N.³, Rodionov M.V.⁴,

Telegin G.B.³, Deev R.V.², Gabibov A.G.³, Isaev A.A.¹

¹Swiftgen LLC, Moscow

²Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow

³Branch of Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, Pushchino

⁴MRRC named after A.F. Tsyb, Obninsk

Введение. Регенерация спинного мозга остаётся одной из ключевых задач современной нейробиологии и медицины, ввиду ограниченной способности центральной нервной системы к восстановлению после повреждений. Генетические конструкции, кодирующие нейротрофические факторы, представляют перспективный подход для стимулирования регенеративных процессов и нейропротекции. Введение таких конструкций позволяет направленно повышать экспрессию факторов роста, способствующих выживанию нейронов, аксональному росту и восстановлению функциональных связей, что в перспективе может значительно улучшить исходы при травмах спинного мозга.

Цель исследования: оценить регенеративный потенциал спинного мозга при применении AAV-конструкций, кодирующих NTF, путем анализа фракционной анизотропии (ФА), иммуногистохимии (ИГХ) и оценки моторной функции на модели криотравмы.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на самцах крыс Sprague-Dawley (средний вес $258,5 \pm 19,7$ г) из Биоресурсной коллекции ИБХ РАН. Животные были разделены на 3 группы: интактные (n=4); криотравма + PBS (n=4), криотравма + AAV-NTF (n=8). PBS и AAV-NTF вводили интрамедулярно в объёме 75 мкл за 72 ч до травмы и внутривенно через 7 дней после. Криотравма моделировалась путем ламинэктомии на уровне Th13 и аппликации в течение 1 минуты медного проводника, охлажденного до -20°C . На 7 и 30 сутки проводилось измерение показателя фракционной анизотропии (ФА). Моторная функция оценивалась в тесте с открытой комнатой, где измерялось время подвижности в секундах на 8 и 29 дни. После выведения крыс из эксперимента проводилось

иммуногистохимическое исследование с антитела к Beta-3-tubulin (B3T) и Myelin basic protein (MBP). Статистический анализ проводился с использованием теста Уэлча и корреляции Спирмана.

Результаты. Средний показатель ФА на 7 день в группе AAV-NTF (0.314 ± 0.034) был выше, чем в PBS (0.269 ± 0.043 , $p=0.075$), и близок к группе интактных животных (0.363 ± 0.042). К 30 дню показатель ФА в группе AAV-NTF повысился (0.333 ± 0.058), в то время как в группе PBS снизился (0.224 ± 0.034 , $p=0.008$). Время подвижности на 8 день не отличалось между группами (AAV-NTF: 83.4 ± 13.3 сек; PBS: 87.0 ± 7.1 сек, $p=0.63$), но на 29 день в AAV-NTF выросло до 138.5 ± 43.0 сек (vs 62.4 ± 10.0 сек в PBS, $p=0.008$). Также было обнаружено, что время подвижности на 29 сутки коррелирует со средним показателем ФА на 30 сутки ($r_s = 0,536$). При иммуногистохимическом исследовании во всех случаях доступных для оценки образцах отростки с положительной реакцией на B3T прорастали 100% длины участка криотравмы в отличие от группы PBS, где средний показатель составил 31.7%. Глубина прорастания отростков, окрашенных MBP в обеих группах составила менее 20%.

Обсуждение. Генетические конструкции AAV-NTF повышают регенеративный потенциал спинного мозга. Улучшается прорастание аксонов через участок травмы, однако миелинизация остаётся ограниченной, что вероятно связано с недостаточным сроком наблюдения после травмы. Кроме того, увеличение времени подвижности животных свидетельствует о восстановлении моторных функций при терапии AAV-NTF. Таким образом, генетические конструкции, кодирующие нейротрофические факторы, демонстрируют потенциал для улучшения структурного восстановления и функциональной реабилитации после повреждения спинного мозга.

**РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕННО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ
КОНСТРУКЦИИ НА ОСНОВЕ AAV ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ FKRP-
АССОЦИИРОВАННОЙ МИОПАТИИ**

Сорочану И.^{1,2}, Яковлев И.А.¹, Лимаев И.С.², Остров В.Ф.³, Бондаренко А.А.³, Исаев А.А.⁴,
Деев Р.В.^{2,4}

¹ ООО «Генотаргет», Инновационный центр «Сколково», Москва, ipsorochanu@gmail.com

² НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им.
акад.Б.В.Петровского», Москва

³ ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург

⁴ ПАО «Артген Биотех», Москва

**DEVELOPMENT AND INVESTIGATION OF AN AAV-BASED GENE THERAPY
CONSTRUCT FOR THE TREATMENT OF FKRP-ASSOCIATED MYOPATHY**

Sorochanu I.^{1,2}, Yakovlev I.A.¹, Limaev I.S.², Ostrov V.F.³, Bondarenko A.A.³, Isaev A.A.⁴,
Deev R.V.^{2,4}

¹ Genotarget LLC, Skolkovo Innovation Center, Moscow, ipsorochanu@gmail.com

² Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow

³ Golikov Research Center of Toxicology, Saint-Petersburg

⁴ Artgen biotech PJSC, Moscow

Поясно-конечностная миодистрофия R9, вызванная аутосомно-рецессивными мутациями в гене фукутин-родственного белка (FKRP), является одной из мишеней для разрабатываемых методов генной терапии. Подход, основанный на использовании адено-ассоциированного вируса (AAV), позволяет осуществить репарацию на генетическом уровне. Векторная трансдукция обеспечивает восстановление синтеза функционального белка FKRP, компенсируя врожденную мутацию (Villar Quiles et al, 2020).

Цель исследования. Определить работоспособность и безопасность генно-терапевтического вектора AAV9-МНСК7-FKRP *in vivo* на мышинной модели FKRP-ассоциированной миопатии (мутация P448L).

Материалы и методы. Была разработана конструкция AAV9-МНСК7-FKRP, несущая кодон-оптимизированный белок FKRP, которая была введена мутантным мышам линии P448L посредством в/в инъекции или комбинированно (в/в+в/м). Дозировка составляла 2,5E13 вг/кг при в/в введении и 1E12 вг в правую m. tibialis anterior при в/м. Животные в

возрасте 8 месяцев были разделены на 4 группы: системная инъекция, комбинированный путь, отрицательный и положительный контроли (n=3). Через 1 месяц были выделены участки скелетных мышц и внутренних органов, которые исследовались молекулярно-генетически (ПЦР и ОТ-ПЦР) и патоморфологически (иммунофлуоресценция (ИФ) с антителами (АТ) к FKRP и α DG, гематоксилин и эозин, Маллори). При анализе гистотопограмм производилась морфометрия мышечных волокон (МВ) с определением площади, локализации ядер и наличия некрозов, а также последующим расчетом интегрального коэффициента MICE (Гладышев и др., 2025).

Результаты и обсуждение. По результатам ПЦР количество копий оптимизированного гена по сравнению с диким типом увеличивалось в *m. tibialis anterior* и *m. gastrocnemius* в группе в/в и в/м введения. Экспрессия была особенно высокой в *m. tibialis anterior*, *m. psoas* и *m. gastrocnemius* в группе комбинированного введения. В остальных тканях и группах отличия были статистически недостоверны.

По результатам ИФ получены положительные слабо выраженные реакции с АТ к FKRP и близкий к нормальному паттерн распределения α DG по сравнению с меньшей реактивностью у нокаутных мышей без лечения, что свидетельствует об успешном синтезе белка, опосредованного трансдукцией вектора. Доля трансдуцированных МВ наибольшая (~30%) в группе с комбинированным введением препарата.

Морфометрические параметры, характеризующие хроническое дистрофическое поражение мышечной ткани, имели тенденцию к улучшению без статистической значимости. Доля центральноядерных МВ снизилась в экспериментальных группах системного введения в правой *m. tibialis anterior* (35%), *m. soleus* (15%) и диафрагме (17%) по сравнению с нелеченым контролем (45%, 50%, 29% соответственно). В модельных мышцах без проведения терапии присутствовало небольшое количество некротизированных миофибрилл (НМВ) в противовес группам с введением конструкции, в которых доля НМВ 0%. Однако, сохранялась морфологическая вариабельность и гипертрофия МВ, а также отклонение форм от нормальных и их разнородность при расчете MICE.

Выраженность фиброза в тканях миокарда у нокаутных мышей была сопоставима и не зависела от введения вектора, что указывает на естественное течение патологического процесса и отсутствие токсических влияний на сердечную мышцу самой вирусной конструкции. Напротив, через месяц после применения AAV9-МНСК7-FKRP наблюдалась

тенденция к снижению площади фиброза (~0,5% суммарно в обеих группах) по сравнению с мышцами без лечения (1,1%).

Гистоархитектоника печени сохранена, не было обнаружено патологических изменений после введения вектора.

Заключение. Генно-терапевтическая конструкция AAV9-МНСК7-FKRP обеспечивает восстановление синтеза белка FKRP и функционального гликозилирования α -DG в мышечной ткани *in vivo*. Системные эффекты проявляются в улучшении течения болезни в миокарде и отсутствии гепатотоксичности. Незначимое улучшение дистрофического фенотипа через 1 месяц, вероятно, связано с недостаточной продолжительностью исследования и малым размером выборки. Дальнейшая оценка работоспособности вектора требует увеличения времени экспозиции препарата в организме мышей для полноценной оценки морфологического и функционального восстановления.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ И
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ
НЕОПЛАЗИЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ.**

Сураев Д.Э.

ГБУЗ Московская городская онкологическая больница №62, surik195@ya.ru

**DIFFERENTIAL HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSTICS
OF EPITHELIAL NEOPLASIAS OF EXTRAHEPATIC BILE DUCTS.**

Suraev D.E.

State Budgetary Healthcare Institution Moscow City Oncology Hospital No. 62, surik195@ya.ru

Введение. Стенозы внепеченочных желчных протоков (ВЖП) являются значимой диагностической проблемой в клинической практике. Несмотря на комплексные подходы к диагностике, причина стенозов ВЖП в 50% случаев остается нераспознанной в виду анатомических особенностей гепатобилиарной зоны, а также трудностей гистологической оценки биоптатов, полученных при тонкоигольной биопсии ВЖП.

Цель исследования. изучить морфологические и иммуногистохимические (ИГХ) характеристики эпителиальных неоплазий ВЖП.

Материалы и методы. В исследование были включены 104 пациента, проходивших обследование и лечение по поводу механической желтухи в НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого с 2014 по 2014 гг. Всем пациентам была выполнена биопсия ВЖП. Согласно морфологическим изменениям, было выделено VI групп. I-«воспаление» (ВП) – 60 человек, II-билиарная интраэпителиальная неоплазия низкой степени (BIIIN LG)–14 чел., III-билиарная интраэпителиальная неоплазия высокой степени (BIIIN HG)–2 чел., IV-внутрипротоковая папиллярная неоплазия низкой степени (IPNB LG)–3 чел., V-внутрипротоковая папиллярная неоплазия высокой степени (IPNB HG), VI-холангиокарцинома (ХЦР)–21 чел. В биоптатах оценивали гистоархитектонику (ГА), воспалительная инфильтрацию (ВИ), клеточная атипию (КА), щеточная каемку, ядерный полиморфизм (ЯП), полярность ядер (ПЯ). Дополнительно были проведены иммуногистохимические исследования с антителами (АТ) к MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6, CD10. При статистической обработке полученных данных использовали двусторонний критерий χ^2 Пирсона ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. При оценке морфологических и ИГХ-характеристик в биоптатах ВЖП были выявлены значимые статистические различия между всеми исследуемыми группами по отдельным признакам. Наиболее выраженные изменения были выявлены между I и V гр.: ГА ($p=0,0020$), КА ($p=0,0000$), ЩК ($p=0,0019$), ЯП ($p=0,0010$), ПЯ ($p=0,0000$), MUC1 ($p=0,0390$); I и VI гр.: ГА ($p=0,0000$), ВИ ($p=0,0452$), КА ($p=0,0000$), ЩК ($p=0,0000$), ЯП ($p=0,0000$), ПЯ ($p=0,0000$), MUC1 ($p=0,0000$), MUC2 ($p=0,0001$), MUC5AC ($p=0,0079$), MUC6 ($p=0,0004$), CD10 ($p=0,0024$); II и VI гр.: ГА ($p=0,0000$), КА ($p=0,0000$), ЩК ($p=0,0000$), ЯП ($p=0,0000$), ПЯ ($p=0,000$), MUC1 ($p=0,0316$), MUC2 ($p=0,0038$), MUC6 ($p=0,0001$), CD10 ($p=0,0021$); IV и VI гр.: ГА ($p=0,0010$), ВИ ($p=0,0209$), КА ($p=0,0000$), ЩК ($p=0,0008$), ЯП ($p=0,0007$), ПЯ ($p=0,0000$), MUC1 ($p=0,0291$), MUC2 ($p=0,0024$), MUC6 ($p=0,0058$), CD10 ($p=0,0335$). Специфичность и чувствительность для MUC1 составили 83% и 7% соответственно, для MUC2 – 51% и 95%, для MUC5AC – 33% и 33%, для MUC6 – 66% и 76%, для CD10 – 81% и 53%. На основании показателей специфичности и чувствительности сформирована ИГХ-панель для диагностики «воспаление-дисплазия-рак»: MUC1, MUC2, CD10. ИГХ-панель для определения типа и подтипа неоплазии представлена АТ: MUC1, MUC2, MUC5AC и MUC6.

Заключение. На основании выявленных морфологических и ИГХ-характеристик выявлены отличительные дифференциальные черты для каждого типа неоплазий. Согласно полученным показателям специфичности и чувствительности сформированы диагностические ИГХ-панели. Для дифференциальной диагностики «воспаление-дисплазия-рак» рекомендовано использовать АТ MUC1, MUC2, CD10, а для дифференциальной диагностики типа/подтипа неоплазий - MUC1, MUC2, MUC5AC и MUC6.

**ОРГАНИЗАЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО КАРКАСА МЕДИИ
ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ ПРИ ЕЕ АНЕВРИЗМЕ**

**Сухачева Т.В.^{1,2}, Пеняева Е.В.¹, Соборов М.А.¹, Пацаев Т.Д.³, Деев Р.В.², Гарманов
С.В.¹, Кокоев М.Б.¹, Мироненко В.А.¹, Серов Р.А.¹**

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева», Москва

²НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва

³НИЦ «Курчатовский институт», Москва

**ORGANIZATION OF CONNECTIVE TISSUE FRAMEWORK IN THE MEDIA
OF ANEURYSM OF THE ASCENDING AORTA**

**Sukhacheva T.V.^{1,2}, Penyaeva E.V.¹, Soborov M.A.¹, Patsaev T.D.³, Deev R.V.², Garmanov
S.V.¹, Kokoev M.B.¹, Mironenko V.A.¹, Serov R.A.¹**

¹A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, Moscow

²Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow

³National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow

Введение. У пациентов с аневризмой аорты зарегистрированы изменения морфологии и трехмерной организации соединительнотканного каркаса меди аорты – фрагментация эластических волокон, фиброз и петрификация, которые могут приводить к расслоению или разрыву аорты, оказывать негативное воздействие на ход операции и течение послеоперационного периода.

Цель исследования. Оценить морфологические особенности соединительно-тканного каркаса меди дилатированной восходящей аорты.

Материалы и методы. Проведено морфологическое исследование 144 образцов стенки восходящего отдела аорты с дилатацией до 104 мм, которая составила в среднем $55,0 \pm 12,8$ мм. Возраст пациентов варьировал от 18 до 84 лет (92 мужчины и 52 женщины). Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила $70,4 \pm 18,1\%$, конечно-диастолический объем ЛЖ – $158,9 \pm 70,2$ мл, стеноз аортального клапана выявлен у 27,7% пациентов, петрификация створок – у 30% пациентов, расслоение аорты - у 26,4% пациентов. Материал получен во время операции хирургической коррекции или протезирования восходящего отдела аорты и/или аортального клапана. Фрагменты аорты фиксировали в формалине (рН 7,4), заливали в парафин. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Вейгерту, трихромом по Массону, ализариновым красным. Методом иммуногистохимии выявляли экспрессию коллагенов I и III типов. Измеряли толщину слоев стенки аорты ($\times 100$), а также полуколичественно по 4-балльной шкале оценивали выраженность фрагментации эластических волокон, фиброза, петрификации, экспрессии коллагенов. Кроме того, фрагменты стенки аорты фиксировали 2,5% раствором глутарового альдегида и 1% параформальдегида, инкубировали в 10% растворе NaOH, обрабатывали 1,5% раствором дубильной кислоты, высушивали и исследовали с помощью растрового электронного микроскопа Helios Nanolab 600. Полученные данные сопоставляли с данными клиники с использованием коэффициента корреляции Спирмена (при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. У пациентов с аневризмой восходящей аорты толщина интимы составила 80,6 мкм (медиана) и коррелировала с диаметром аорты ($r=0,34$; $p=0,0001$); толщина меди составила 1180,2 мкм (медиана), толщина адвентиции - 700,7 мкм (медиана). В меди аорты 83,6% пациентов обнаружены петрификаты - кристаллы солей кальция звездчатой и кубической формы, содержание которых было взаимосвязано с выраженностью стеноза аортального клапана ($r=0,21$, $p=0,025$). У 84,7% пациентов выявлена умеренная и выраженная фрагментация эластических волокон в меди, которая коррелировала с увеличением диаметра восходящей аорты ($r=0,42$; $p=0,00001$). С помощью растровой электронной микроскопии продемонстрированы изменения трехмерной организации меди аорты – фрагментация и фенестрирование эластических пластин. Такое

состояние эластики чаще наблюдалось у пациентов с низкой ФВ ЛЖ ($r=-0,44$; $p=0,02$), оно коррелировало с расслоением аорты ($r=0,40$; $p=0,008$) и, по-видимому, было обусловлено гемодинамической перегрузкой восходящего отдела аорты. У 72,7% между эластическими пластинами обнаружены хаотично расположенные тонкие коллагеновые волокна, содержание которых коррелировало с выраженностью фиброза в меди аорты ($r=0,33$; $p=0,033$), уменьшением конечно-диастолического объема ЛЖ ($r=-0,49$; $p=0,003$). Предполагается, что коллагеновые волокна в восходящем отделе аорты обеспечивают ее жесткость и прочность при несостоятельности эластических волокон. Изменение фенотипа гладкомышечных клеток меди дилатированной аорты сопровождалось повышением экспрессии коллагена III типа, которая была связана с петрификацией аорты ($r=0,40$; $p=0,048$), в то время как экспрессия коллагена I типа не коррелировала с изменением этих параметров.

Заключение. Трехмерная организации эластического каркаса меди восходящей аорты претерпевает значительные изменения у пациентов с аневризмой аорты и гемодинамической перегрузкой ЛЖ. Она характеризуется фрагментацией и фенестрированием эластических пластин, и фиброзом средней оболочки аорты. Петрификации аорты не связана со степенью её дилатации и чаще наблюдается при стенозе аортального клапана.

**УЛЬТРАСТРУКТУРА РЕГРЕССИИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА ПРИ
ПОДГОТОВКЕ К СПЯЧКЕ У САМЦОВ СИРИЙСКОГО ХОМЯКА
(*MESOCRICETUS AURATUS*)**

Кузнецова Е.В.¹, Брагина Е.Е.^{2,3}, **Сухачева Т.В.**¹, Пономаренко Е.А.¹, Ахметшина А.А.¹

¹НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва

²НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

**ULTRASTRUCTURE OF SPERMATOGENESIS REGRESSION DURING
PREHIBERNATION IN MALE SYRIAN HAMSTERS (*MESOCRICETUS AURATUS*)**

Kuznetsova E.V.¹, Bragina E.E.^{2,3}, **Sukhacheva T.V.**¹, Ponomarenko E.A.¹, Akhmetshina A.A.¹

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow

²A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology Lomonosov MSU, Moscow

³Research Centre for Medical Genetics, Moscow

Введение. Подготовка к гибернации у зимоспящих млекопитающих характеризуется последовательными изменениями морфологии семенников, приводящими к полной регрессии сперматогенеза уже при снижении длительности светового периода и температуры окружающей среды.

Цель исследования: анализ ультраструктурных изменений в стенке семенных канальцев у сирийского хомяка (*M. auratus*) в период предгибернации.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 32 половозрелых самцах *M. auratus*, которых содержали в течение 5 недель при комнатной температуре и коротком фотопериоде (8ч света: 16ч темноты), и затем еще 2 недели при +5 °С в темноте. В качестве контрольной группы (КГ) исследовали самцов (N=8), содержащихся при комнатной температуре и длинном фотопериоде (16ч света: 8ч темноты). После выведения из эксперимента у животных извлекали семенники, взвешивали их и вычисляли относительный (по отношению к массе тела животного) вес семенников. Левый семенник фиксировали в растворе Дэвидсона, заливали в парафин, изготавливали срезы, окрашивали гематоксилином и эозином, подсчитывали цитологический профиль сперматогенеза (сперматограмму). Для электронно-микроскопического исследования правый семенник

фиксируют в 2% растворе глутарового альдегида на какодилатном буфере (pH 7,2), дофиксируют 1% раствором OsO₄, заливают в эпоксидную смолу, изготавливают ультратонкие срезы, контрастируют их 1% раствором уранилацетата и цитратом свинца. Препараты исследовали с помощью трансмиссионного электронного микроскопа JEM-1011 (Япония). Достоверность различий между группами анализировали с помощью непараметрического критерия Краскала-Уоллиса с последующим попарным сравнением групп тестом Данна. Деление особей на группы по стадиям регрессии сперматогенеза [легкая регрессия (ЛР, N=15), сильная регрессия (СР, N=11), полная регрессия (ПР, N=8)] проводили согласно критериям, описанным ранее (Seco-Rovira et al., 2015).

Результаты и обсуждение. Относительный вес семенников самцов *M. auratus* достоверно различался между экспериментальными группами ($H = 33.3, p < 0.001$): наибольшим он был у особей КГ - $1,53 \pm 0,11\%$ и последовательно уменьшался в группах с ЛР / СР / ПР ($1,48 \pm 0,16 / 0,86 \pm 0,33 / 0,19 \pm 0,04\%$, соответственно). В период предгибернации в семенниках постепенно уменьшалось количество гамет. В КГ доля канальцев, содержащих сперматозоиды составила 58%, в группах с ЛР / СР / ПР она снижалась до 52% / 21% / 0%, соответственно. Доля канальцев, содержащих продолговатые сперматиды в КГ составила 82%, а в группах с ЛР / СР / ПР – 52% / 62% / 0%, соответственно. Доля канальцев, содержащих круглые сперматиды в КГ составила 80%, а в группах с ЛР / СР / ПР – 82% / 77% / 13%, соответственно. Доля канальцев, содержащих сперматоциты в КГ составила 72%, а в группах с ЛР / СР / ПР – 76% / 69% / 47%, соответственно. На промежуточных стадиях инволюции семенников в некоторых канальцах зарегистрированы множественные «вакуоли», которые на ультраструктурном уровне представляли собой полости, расположенные в местах нарушенных клеточных контактов между сперматогониями, базальной мембраной и клетками Сертоли. Отмечена значительная ретракция цитоплазмы и уменьшение размера ядер сперматогоний. В ядрах сперматоцитов на ранних стадиях регрессии хроматин был диспергирован, присутствовало ядрышко и зоны с плотным конденсированным хроматином, цитоплазма была заполнена многочисленными рибосомами, цистернами гранулярного эндоплазматического ретикулума, везикулами аппарата Гольджи, что свидетельствовало о синтетической активности клеток. Характерным морфологическим признаком стало появление под плазмолеммой сперматоцитов многочисленных цистерн гладкого эндоплазматического

ретикулума, по-видимому, способствующих отделению сперматоцитов от клеток Сертоли. В апоптотических сперматоцитах ретракция цитоплазмы сопровождалась значительной конденсацией хроматина и выраженными дистрофическими изменениям в цитоплазме. В круглых сперматидях также отмечена гиперплазия элементов гладкого эндоплазматического ретикулума. Эти ультраструктурные изменения характерны для десквамации всех типов половых клеток сперматогенного эпителия в просвет канальцев.

Заключение. При подготовке к спячке у самцов *M. auratus* обнаружена значительная регрессия гаметогенеза, выявлены ультраструктурные признаки нарушения контактов между сперматогониями и клетками Сертоли, признаки синтетической активности в сперматоцитах в сочетании с гиперплазией элементов гладкого эндоплазматического ретикулума под плазмолеммой, а также признаки апоптотической гибели некоторых сперматоцитов.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ АМИЛОИДОЗА.

Тебенькова А.А.^{1,2}, Гюева З.В.¹

¹ *НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва*

² *ООО Международная лаборатория патоморфологии «Лаборатуар Де Жени», г.Москва*

COMPARATIVE PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE DUODENUM AND COLON IN VARIOUS TYPES OF AMYLOIDOSIS

Tebenkova A.A.^{1,2}, Gioeva Z.V.¹

¹ *Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow*

² *International Laboratory of Pathological Morphology "Laboratuar De Geni", Moscow*

Введение. Желудочно-кишечный тракт является наиболее частым объектом биопсии при подозрении на системный амилоидоз. Некоторые типы амилоидоза имеют свои особенности гистоанатомического расположения в гастроинтестинальном тракте. Поэтому

правильный выбор участка для проведения биопсийного исследования имеет решающее значение для своевременной и точной диагностики заболевания.

Цель. Провести сравнительную оценку гистоанатомического распределения амилоидных отложений при различных типах амилоидоза в дуоденальной и колоректальной области с целью оптимизации биопсийной диагностики системного амилоидоза.

Материалы и методы. Исследовано 37 случаев амилоидоза двенадцатиперстной кишки (21 биопсийный и 16 аутопсийных наблюдений) и 53 случая колоректального поражения (37 биопсийных и 16 аутопсийных случаев). Материал фиксировался в 10% нейтральном формалине с последующим изготовлением парафиновых блоков по стандартной методике. Гистологические срезы толщиной 3-4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, конго красным с проведением световой и поляризационной микроскопии.

Иммуногистохимическое исследование выполнено на автоматизированной системе Leica BOND-Max с использованием антител к Р-компоненту амилоида, транстретину (Cloud-Clone Corp), AL kappa (Leica, Novocastra), AL lambda (Leica, Novocastra) и AA амилоиду (Cloud-Clone Corp).

Результаты и обсуждение. Исследован аутопсийный и биопсийный материал двенадцатиперстной кишки, полученный от 21 мужчины (56,8%) и 16 женщин (43,2%), а также образцы толстой кишки, полученные от 34 мужчин (64,2%) и 19 женщин (35,8%).

По результатам иммуногистохимического типирования выявлен AL lambda амилоидоз в 33 случаях (36,7%), включая 12 наблюдений в двенадцатиперстной кишке (32,4%) и 21 случай в толстой кишке (39,6%). AL kappa тип диагностирован в 23 наблюдениях (25,6%): 8 случаев в двенадцатиперстной кишке (21,6%) и 15 в толстой кишке (28,3%). Оба типа продемонстрировали сходные гистологические характеристики и паттерны распределения депозитов в обоих отделах кишечника без существенных морфологических различий.

AA амилоидоз верифицирован в 25 случаях (27,8%). В дуоденальных биоптатах диагностирован в 13 наблюдениях (35,1%) с тотальным поражением всех слоев кишечной стенки. В колоректальных образцах выявлен в 12 случаях (22,6%) с вовлечением собственной пластинки слизистой оболочки лишь в 50% наблюдений.

Транстиретиновый амилоидоз установлен в 9 (10,8%) случаях дуоденальной биопсии без поражения собственной и мышечной пластинок слизистой оболочки. В образцах толстой кишки был выявлен в 5 (9,4%) наблюдениях, с вовлечением собственной пластинки слизистой в 25% случаев, а мышечной пластинки слизистой оболочки в 80% случаев.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют преобладание AL амилоидоза в гастроинтестинальной области, верифицированного в 54% дуоденальных и 39,6% колоректальных биоптатов. Установлено, что для AA амилоидоза оптимальна дуоденальная биопсия, в то время как при подозрении на наличие ATTR биопсия толстой кишки является более предпочтительной.

Для повышения информативности биопсийной диагностики амилоидных отложений в желудочно-кишечном тракте целесообразно проведение биопсии с захватом подслизистого слоя, что позволит снизить число ложноотрицательных результатов.

Низкий процент прижизненной верификации (37,5% для дуоденальной и 53,3% для колоректальной локализации) подчеркивает необходимость разработки оптимизированных диагностических алгоритмов для раннего выявления заболевания.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА ДОНОРОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ НА СКОРОСТЬ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАНЫ МОНОСЛОЯ КЕРАТИНОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА IN VITRO

Толкачев Я.Д.¹, Дербичев М-Б.И.¹, Мурзин Т.Р.¹, Арутюнян И.В.¹, Гладышев Н.С.¹

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.

Петровского», Москва

EFFECT OF BLOOD SERUM DONOR AGE ON THE RATE OF WOUND HEALING OF HUMAN KERATINOCYTE MONOLAYER IN VITRO

Tolkachev Y.D.¹, Derbichev M-B.I.¹, Murzin T.R.¹, Arutyunyan I.V.¹, Gladyshev N.S.¹,

¹A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, B.V. Petrovsky National Research Center for Surgery, Moscow

Введение. Одним из факторов, способствующих возрастному снижению регенеративного потенциала, является изменение структурно-функционального состава крови. В ходе работы было проведено исследование возраст зависимой динамики

пролиферативной и миграционной активности нормальных кератиноцитов *in vitro*. Целью работы было углубить понимание механизмов регенерации на клеточном уровне у людей различного возраста.

Материалы и методы. Для моделирования раны в монослое нормальных кератиноцитов человека (линия клеток HaCaT) создавали линейный дефект шириной 1 мм с использованием стандартизированного стерильного скребка (SPL Biosciences, Корея). В лунки вносили среду, дополненную 10% сывороткой крови, полученной от доноров (n=16) возрастом от 20 до 85 лет. Динамику закрытия раны регистрировали с интервалом 15 минут в течение 48 часов с помощью автоматизированной системы визуализации и анализа живых клеток Image ExFluorer (LCI, Корея). Статистическую обработку и визуализацию полученных данных проводили с использованием языка программирования R (v 4.3.1). Для оценки характера зависимости между возрастом доноров и скоростью закрытия раны использовали диаграммы рассеяния с последующим построением сплайн-регрессионной модели. Все вычисления выполняли с использованием стандартных пакетов R (ggsignif, ggplot2, splines).

Результаты и обсуждение. Проведенный сплайн-регрессионный анализ подтвердил выраженную возрастную динамику скорости заживления раны в модели *in vitro*. Наблюдаемая зависимость носила нелинейный характер, с заметным изгибом кривой скорости заживления в районе 41 года (p-значение=0,02673), что указывает на необходимость дифференцированного подхода к оценке регенеративного потенциала в разных возрастных группах. Для визуализации возрастной динамики доноры были разделены на две группы: 20-29 лет и 41-85 лет, на основании скорости закрытия раны. При этом кривая зависимости демонстрировала изгиб на границе между группами. Скорость миграции и пролиферации кератиноцитов была наибольшей в первой группе (42,9 мкм/ч) и значимо снижалась во второй, где максимальная скорость закрытия раны составила 38,46 мкм/ч. При этом зависимость скорости заживления от возраста в молодой группе была выражена минимально (p-значение=0,006). В отличие от этого, у доноров 41-85 лет отмечалось прогрессивное снижение регенеративного потенциала в районе 41 года. Однако, с дальнейшим увеличением возраста происходило постепенное, более плавное увеличение скорости регенерации ($\beta = -0,2005$, p-значение = 0,019). Полученные данные позволяют сделать предположение о наличии "критического возраста"(41 год - 22,92

мкм/ч), после которого в сыворотке крови происходят существенные изменения биохимического состава, влияющие на репаративные процессы у человека.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало, что сыворотка крови доноров разного возраста оказывает значимое влияние на пролиферативную и миграционную активность нормальных кератиноцитов человека (линия HaCaT) в модели *in vitro*.

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ У
ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ ДО И ПОСЛЕ
ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Халифаева З.З.^{1,3}, Михалева Л.М.^{1,2,3}

¹*«Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» ФГБНУ "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.*

Петровского", Москва, Российская Федерация, morfolhum@mail.ru

²*ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой
Департамента здравоохранения города Москвы, Российская Федерация,*

gkb31@zdrav.mos.ru

³*ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация,*

rsmu@rsmu.ru

**MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE ENDOMETRIUM IN PATIENTS
WITH CHRONIC SALPINGOOPHORITIS BEFORE AND AFTER SURGICAL
TREATMENT**

Khalifaeva Z.Z.^{1,3}, Mikhaleva L.M.^{1,2,3}

¹*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific
institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russian Federation,*

morfolhum@mail.ru

²*City Clinical Hospital №31 name after academician G.M. Savelyeva of the Moscow
Healthcare Department, Moscow, Russian Federation, gkb31@zdrav.mos.ru*

³*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, rsmu@rsmu.ru*

Введение. На сегодняшний день воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), в частности сальпингоофорит, как наиболее часто встречающаяся нозология, имеют не только медицинское, но и демографическое значение – около 65% пациенток приходится на ранний фертильный возраст (до 30 лет), а длительное воспаление может приводить к бесплодию. Ученые придают большое значение изучению морфофункциональных особенностей эндометрия с точки зрения диагностики репродуктивных неудач. До сих пор недостаточно сведений относительно степени сопряженности хронического сальпингоофорита с неполноценностью эндометрия.

Цель. Оценить рецептивные свойства эндометрия у обследуемых репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом до и после хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 97 обследуемых репродуктивного возраста. Наблюдаемые были ранжированы с учетом объема оперативного вмешательства: I группу представили 55 пациентки, из них 34 проведена односторонняя тубэктомия, 21 – двусторонняя. II группу сформировали 42 наблюдаемых с сохраненными маточными трубами: объем операции подразумевал выполнение сальпингоовариолизиса, неосальпингостомии, хромосальпингоскопии. На 20-22 день менструального цикла (среднюю стадию фазы секреции, «окно имплантации») до и через 6,12 месяцев после операции проводили аспирационную биопсию эндометрия при помощи катетера Pipelle, Сатурн, Беларусь. Определялось соответствие изменений в железах и строме эндометрия, а также процентное количество пиноподий. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование включало анализ уровня рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PR) в железах и строме эндометрия.

Результаты и обсуждение. Морфометрический анализ в I когорте до операции детерминировал снижение плотности пиноподий в 1,5 раза по сравнению с популяцией, занимали 30-40% площади поверхности эпителия. Во II группе формирование пиноподий отмечено среди всех исследуемых. Следует отметить, что у 25% пациенток первой группы пиноподии отсутствовали, что ассоциировано с удлинением пролиферативной фазы и патоморфологическим несоответствием эндометрия «окну имплантации». При ИГХ-оценке в I группе зафиксирован слабый ответ ER в обоих компартментах эндометрия, достоверные

изменения коснулись лишь стромальных клеток ($84,9 \pm 11,8$). Экспрессия PR в строме и железах коррелировала с маркерами здоровых женщин. Во II группе анализ эстроген-прогестерон-рецепторного «ответа» в обоих компонентах эндометрия имел ассоциативную связь с популяционными значениями среди всех пациенток.

Через 6 месяцев полученные данные свидетельствовали о нарушении динамики формирования пиноподий в 2,0 раза чаще в первой группе и в 1,3 раза во второй, немногочисленные клетки располагались на 20-25% апикальной мембраны. Обнаружено достоверное снижение ER в строме ($78,7 \pm 12,7$), недостаточность секреции PR - в 1,2 раза ниже в стромальных клетках ($200,5 \pm 14,9$), в то же время их концентрация в железах оставалась статичной. Во II группе изменения сопровождались незначительным уменьшением уровня ER и PR, однако различия не обладали статистической значимостью.

Через 1 год после оперативного вмешательства в первой группе отмечена высокая процентная концентрация незрелых пиноподии-содержащих клеток, тогда как у большинства пациенток во второй группе визуализировались обильные зрелые пиноподии на 75-80% исследуемого эпителия. У каждой пятой и каждой четырнадцатой пациентки в I и II группе соответственно доминировали поля отсутствия пиноподий, что может быть ассоциировано

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С
ВОСПАЛЕНИЕМ ПРИДАТКОВ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО
ВОЗРАСТА ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Халифаева З.З.^{1,3}, Михалева Л.М.^{1,2,3}

¹*«Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» ФГБНУ "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.*

Петровского", Москва, Российская Федерация, morfolhum@mail.ru

²*ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой
Департамента здравоохранения города Москвы, Российская Федерация,*

gkb31@zdrav.mos.ru

³*ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация,*

rsmu@rsmu.ru

**CHRONIC ENDOMETRITIS ASSOCIATED WITH INFLAMMATION IN
UTERINE APPENDAGES IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE BEFORE AND
AFTER SURGICAL TREATMENT**

Khalifaeva Z.Z.^{1,3}, Mikhaleva L.M.^{1,2,3}

¹*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific
institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russian Federation,*

morfolhum@mail.ru

²*City Clinical Hospital №31 name after academician G.M. Savelyeva of the Moscow
Healthcare Department, Moscow, Russian Federation, gkb31@zdrav.mos.ru*

³*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian*

Federation, rsmu@rsmu.ru

Введение. На сегодняшний день частота встречаемости хронического сальпингоофорита продолжает неуклонно расти и составляет 60-65% среди пациенток репродуктивного возраста. Его течение нередко осложняется гидросальпинксом, приводит к гиперпролиферативной патологии половых органов в 30% наблюдений и трубно-перитонеальному бесплодию в 35,8%. Существуют лишь единичные исследования, указывающие на корреляционную взаимосвязь между хроническим воспалением в

придатках матки и эндометриальной дисфункцией, сопровождающейся хроническим эндометритом, однако их данные противоречивы.

Цель. Оценить наличие и степень выраженности хронического эндометрита у пациенток с хроническим сальпингоофоритом до и после хирургического лечения.

Материалы и методы. Мы изучили патоморфологические особенности слизистой оболочки матки у 97 пациенток с хроническим сальпингоофоритом до и через 6,12 месяцев после операции. В I группу включены 55 наблюдаемых, из них 34 проведена односторонняя тубэктомия, 21- двусторонняя. Поводом для удаления трубы явилось наличие гемато- и пиосальпинксов, заключения репродуктологов в рамках программ ВРТ. Во II группу вошли

42 обследуемых с сохраненными маточными трубами, оперативное вмешательство характеризовалось выполнением сальпингоовариолизиса, неосальпингостомии, хромосальпингоскопии. При помощи аспирационного зонда (катетер Pipelle, Симург, Беларусь) в среднюю стадию фазы пролиферации (7-9 день менструального цикла) проводилась биопсия эндометрия на предмет хронического эндометрита. На основании иммуногистохимической (ИГХ) реакции анализировали количественное содержание иммунокомпетентных клеток – CD138+, CD4+, CD8+, CD56+.

Результаты и обсуждение. Согласно численной оценке CD138+ до операции у каждой второй пациентки I группы определен умеренно выраженный воспалительный процесс ($3,8 \pm 1,1$ клеток). Во II группе показатели CD138+ не выходили за пределы референсных значений более, чем у половины обследуемых. Преобладание CD8+ над CD4+ в 2,6 раза зафиксировано у каждой второй в первой группе, в 1,3 раза у каждой третьей пациентки второй группы, что соотносится с умеренно выраженным хроническим эндометритом. Оценивая уровень CD56+, идентифицировано наличие умеренного хронического эндометрита у 32% пациенток в I группе ($26,6 \pm 3,1$ клеток) и у 12% во II ($20,9 \pm 2,2$ клеток).

Через полгода после операции зафиксировано увеличение числа плазматических клеток в 1,8 и 2,0 раза в I и II группах – $6,9 \pm 1,3$ и $3,1 \pm 1,3$ клеток, соответственно. Установлено повышение соотношения CD8+ к CD4+ в 1,7 раза у каждой третьей в I группе и в 1,5 раза у каждой пятой во II группе. Количество натуральных киллеров (CD56+) было в 1,4 раза больше по сравнению с предыдущими показателями у 42% обследуемых в I группе ($37,1 \pm 2,9$ клеток) и в 1,3 раза больше у 25% пациенток II группы ($27,4 \pm 2,6$ клеток).

Через 1 год после хирургического лечения оценка CD-маркеров указывала на уменьшение степени выраженности воспалительного процесса в обеих группах, тем не менее, в I группе сохранялась тенденция к повышенным показателям индикаторов воспаления, что позволяло предположить негативные репродуктивные прогнозы, в то время как во II группе параметры не выходили за пределы референсных значений здоровых женщин.

Заключение. Представленные изменения, возможно, сопряжены с более длительной эндогенной интоксикацией бактериальным агентом, который активирует выработку активных форм кислорода, способствует развитию окислительного стресса, ведущего к гиперсекреции свободных радикалов и нарушению системы антиоксидантной защиты. Эндотоксикоз повреждает сосудистую эндотелиальную поверхность, приводит к недостаточности кровотока, ишемии и, в последствии, к эндометриальной дисфункции, что уменьшает шансы на последующий полноценный «диалог» «бластоциста-эндометрий» и успешное зачатие.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПОПУЛЯЦИИ S100+ КЛЕТОК В РАЗВИВАЮЩЕМСЯ НЕОКОРТЕКСЕ ЧЕЛОВЕКА

Харламова А.С., Прощина А.Е., Годовалова О.С., Кривова Ю.С., Савельев С.В.

НИИ Морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Научный российский центр хирургии имени академика В.Б.Петровского», Москва,

grossulyar@gmail.com

S-100+ CELL POPULATION DIVERSITY IN THE DEVELOPING HUMAN NEOCORTEX

Kharlamova A.S., Proshchina A.E., Godovalova O.S., Krivova Yu.S., Saveliev S.V.

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, grossulyar@gmail.com

Введение. Анти-S100-бета (S100B) широко известен, как глиальный маркер зрелых астроцитов с локализацией антигена в теле/отростках клетки. В медицинской практике он используется также как прогностический маркер глиобластом. Однако существуют данные об экспрессии S100B-бета в олигодендроглии белого и серого вещества мозга человека и

развивающихся олигодендроцитах у модельных видов (Steiner et al., 2007; Deloulme et al., 2004).

Эта работа – часть большого проекта исследования нейро- и глиогенеза в переднем мозге плодов человека. Целью этой работы было выделить, картировать и охарактеризовать популяцию S100B+ клеток развивающегося неокортекса на внутриутробном этапе развития человека и упорядочить данные о локализации S100B-бета в различных клеточных линиях.

Материалы и методы. Работа выполнена на материале плодов человека из коллекции лаборатории развития нервной системы НИИ Морфологии человека им А.П. Авцына. Полушария мозга от 15 плодов на сроках от 11 гестационных недель до рождения были отобраны для иммуноморфологического исследования с линейкой глиальных маркеров: анти-S100B, OLIG2, SOX10, SOX9, GFAP, ALDH1L1. Использовались прямая пероксидазная метка, двойная метка пероксидаза/щелочная фосфатаза, а также двойное иммунофлюорисцентное мечение. Проводилось картирование полученных меток для качественного сравнительного анализа и визуализации полученных результатов. Для количественного анализа данных использовали прямые показатели плотности распределения метки с помощью программных алгоритмов ImageG, также подсчитывалась относительная плотность маркированных клеток в случае экспериментов с двойной иммунофлюорисцентной меткой.

Результаты и обсуждение. Так называемая дорсальная глиогенная волна у человека разворачивается в раннем плодном периоде. К 17-й неделе гестации астроглиальные маркеры, включая S100B, появляются в вентрикулярном и субвентрикулярном герминативных слоях развивающегося неокортекса и распространяются через провизорные промежуточный и субкорковый слои к корковой пластинке с увеличением срока плода. Однако в отличие от других классических маркеров зрелых астроцитов (GFAP, ADLH1L1), чье появление и дальнейшая экспансия приурочены к дорсальной волне глиогенной дифференцировки, S100B+ клетки присутствуют в развивающемся переднем мозге человека ранее, уже на префетальном этапе развития.

Характер распределения таких ранних S100B+ клеток совпадает с распределением нейробластов, маркированных антителами к транскрипционным факторам линии олигодендроглии (OLIG2, SOX10), и отличается от распределения SOX9+ клеток (фактор транскрипции линии дифференцировки астроглиальных клеток). Все S100B+ клетки на

префетальном этапе развития демонстрируют колаколизацию с маркерами олигодендроглии, и также, по-видимому, имеют вентральное происхождение (из ганглиозных бугров переднего мозга). По мере увеличения срока гестации в провизорных зонах неокортекса и развивающейся корковой пластинке можно наблюдать как S100B+\Olig2(SOX10)+ клетки, так и S100B+\Olig2(SOX10)- и OLIG2(SOX10)+\S100B-. Такие же данные были получены в экспериментах с двойной меткой для S100B и SOX9, GFAP, ALDH1L1. Эксперименты с двойным мечением показали сосуществование S100+\OLIG2+ и S100+\SOX10+ популяции клеток с S100+\SOX9+ в развивающемся неокортексе человека на всех сроках с конца раннего плодного периода до рождения. Наши данные совпадают с результатами анализа RNA-seq датасетов по S100B, согласно которым его экспрессия регистрируется и в астроцитах, и в олигодендроцитах, а также с возможной находкой S100B+ клеток-предшественников олигодендроцитов в стволе мозга у плодов человека (Holst et al., 2019).

Заключение. Таким образом, в неокортексе человека присутствуют S100B+ клетки различного иммунофенотипа (астроцитарного и олигодендроцитарного) и происхождения – как из дорсальной, так и из вентральной ниш пролиферации переднего мозга. Согласно нашим результатам, использование S100B как астроцитарного маркера возможно только с ограничениями, тк. по-видимому, он метит только часть астроцитарной популяции неокортекса человека.

**АКТИВАЦИЯ КОМПЛЕМЕНТ-ОПОСРЕДОВАННОГО ФАГОЦИТАЗА В
ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ АОРТЫ ЧЕЛОВЕК КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ
МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АНЕВРИЗМ**

Хованцева У.С.^{1,2}, Киселева Д.Г.^{1,3}, Чередниченко В.Р.¹, Гончарова К.Д.¹,
Брешенков Д.Г.¹, Маркина Ю.В.^{1,2}, Зиганшин Р.Х.⁴, Чарчян Э.Р.¹, Маркин А.М.^{1,2}.
¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва,

ulyana.khovantseva@gmail.com

²Медицинский университет им. акад. Б.В. Петровского, Москва

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Москва

⁴ФГБНУ ГНЦ «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А.
Овчинникова» РАН, Москва

**COMPLEMENT-DEPENDENT PHAGOCYTOSIS ACTIVATION IN HUMAN
AORTIC SMOOTH MUSCLE CELLS AS A POTENTIAL MECHANISM OF
ANEURYSM FORMATION**

Khovantseva U.S.^{1,2}, Kiseleva D.G.^{1,3}, Cherednichenko V.R.¹, Gonchrova K.D.¹,
Breshenkov D.G.¹, Markina Y.V.^{1,2}, Ziganshin R.Kh.⁴, Charchyan E.R.¹, Markin A.M.^{1,2}.

¹Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow,
ulyana.khovantseva@gmail.com

²Petrovsky Medical University, Moscow

³Lomonosov Moscow State University, Moscow

⁴Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry Russian Academy of Sciences,
Moscow

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти во всём мире. С современной точки зрения, эндотелиальная дисфункция считается ключевым фактором, приводящим к развитию ССЗ. Однако недавно, среди ученых было высказано предположение о том, что основными причинами развития ССЗ могут являться функциональные нарушения сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК), входящих в состав стенки сосудов. В связи с этим, целью данного исследования являлась оценка функциональных особенностей гладкомышечных клеток, выделенных из стенки грудной части аорты человека у пациентов с ССЗ.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на культуре первичных СГМК, выделенных из стенки аорты у больных ССЗ (n=10), в качестве референсной группы использовали линейную культуру профессиональных фагоцитов ТНР-1 (макрофаги). Способность интернализировать липопротеины низкой плотности (ЛПНП) оценивали с помощью красителя BDP 630/650 (Lumiprobe, Россия). В ходе исследования в каждой клеточной линии выделяли две группы: контрольную (без добавления ЛПНП) и группу клеток, после инкубации с ЛПНП. Анализ протеома секрета проводили с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Уровень экспрессии генов *C3* и *C4B* оценивали с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени.

Результаты. Анализ способности клеточных линий интернализировать ЛПНП показал, что в клеточных линиях без добавления ЛПНП средняя интенсивность флуоресценции красителя BDP на мкм^2 в клетке была значительно ниже, чем после инкубации с ЛПНП. Так, средняя интенсивность флуоресценции красителя BDP на мкм^2 в макрофагах без добавления веществ составили: $8 (6;8) \times 10^{-4}$ у.е., а после инкубации с ЛПНП $20 (20;20) \times 10^{-4}$ у.е. ($p < 0,001$). В СГМК без добавления веществ: $0,2 (0,1; 0,4) \times 10^{-4}$ у.е., после инкубации с ЛПНП: $1 (0,9;2) \times 10^{-4}$ у.е. ($p < 0,001$). В ходе хромато-масс-спектрометрического анализа было показано, что после инкубации с ЛПНП в СГМК увеличивается содержание белков системы комплемента: *C3* и *C4B*, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Кроме того, в результате ПЦР-анализа было показано, что в СГМК после инкубации с ЛПНП наблюдается значительное увеличение экспрессии генов: *C3* и *C4B* по сравнению с контрольной группой. Это может указывать на то, что в результате функциональных нарушений СГМК переключают свой фенотип с сократительного на синтетический, в результате чего начинают активно секретировать белки системы комплемента, что приводит к развитию воспаления. Однако, различий в секреции белков системы комплемента в макрофагах обнаружено не было, но ПЦР-анализ показал, что экспрессия *C3* и *C4B* в контрольной группе макрофагов была значительно ниже, чем в группе после инкубации с ЛПНП ($p < 0,05$). Это может быть связано с нарушениями посттрансляционной и посттранскрипционной регуляции, которые в конечном итоге могут привести к нарушению презентации антигена макрофагами и, как следствие, к развитию аневризмы.

Заключение. Таким образом, в сосудистых гладкомышечных клетках, выделенных от пациентов, больных аневризмой, может происходить фенотипическое переключение, в

результате чего происходит ремоделирование внеклеточного матрикса и нарушается взаимодействие между клеточными рецепторами. Кроме того, вероятно, активация комплемент-опосредованного фагоцитоза в результате интернализации ЛПНП сосудистыми гладкомышечными клетками может являться одним из ключевых механизмов в процессе развития аневризмы.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (НИОКТР №123030700024-4).

ОЦЕНКА УРОВНЯ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА К ИНТЕРЛЕЙКИНУ IL-17A В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМОЙ АОРТЫ ДО И В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ОПЕРАЦИИ

Хомякова Т.И., Диатроптова М.В., Гринь О.О., Мхитаров В.А., Пономаренко Е.А.

НИИМЧ им. акад. А.П.Авцына ФГБНУ «РНЦХ им.акад. Б.В.Петровского», Москва

tatkhom@yandex.ru

ASSESSMENT OF THE LEVEL OF SOLUBLE INTERLEUKIN IL-17A RECEPTOR IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH AORTIC ANEURYSM BEFORE AND IN THE EARLY STAGES AFTER RECONSTRUCTIVE SURGERY

Khomyakova T., Diatroptova M., Grin O., Mkhitarov V., Ponomarenko E.

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow . tatkhom@yandex.ru

Введение. Интерлейкин 17 (IL-17) представляет собой группу из 6 цитокинов, обладающих уникальной структурой по сравнению с другими цитокинами и участвующих в передаче клеточного сигнала. Индукция ИЛ-17 вызывает острую воспалительную реакцию, направленную на уничтожение патогенов. Повышенный уровень ИЛ-17 связан с воспалительными заболеваниями, включая ревматоидный артрит, склерит, увеит, астму, системную красную волчанку. По данным литературы у пациентов с ишемической болезнью сердца уровни сывороточного IL-17A были значительно повышены. Роль IL-17 в развитии аневризмы аорты (АА) мало изучена. У пациентов с АА были обнаружены патологические концентрации IL-17 в сыворотке крови. Некоторые изменения коррелируют с размером аневризм. Рецептор клеточной поверхности для ИЛ-17A экспрессируется во многих тканях и типах клеток. Активность IL-17A опосредована связыванием с его уникальным рецептором на поверхности клетки, причем контакт T-

клеток с растворимой формой полипептида рецептора IL-17A ингибирует пролиферацию Т-клеток и ФГА-индуцированную продукцию IL-2 *in vitro*. IL-17A и его рецептор не имеют гомологии с другими известными белками, в связи с чем предполагают, что IL-17A и его рецептор могут быть частью нового семейства сигнальных белков и рецепторов. *Цель исследования.* оценить уровень IL17 и растворимой формы рецептора sIL17-RA в сыворотке крови пациентов с аневризмой аорты до операции и на 1 и 3 сутки после реконструктивной операции.

Материалы и методы. Для проведения исследования с использованием образцов крови человека было получено разрешение локальной этической комиссии ФГБНУ «РНЦХ им.акад. Б.В.Петровского» (протокол №4 от 20.04.2023). Общее количество кардиохирургических пациентов составило 51 человек, из них в дальнейшем у 35 человек послеоперационный период протекал без выраженных инфекционно-воспалительных осложнений (ИВО), у 16 человек развились ИВО (N=12). Определение sIL-17RA в сыворотке крови проводили ИФА набором (FineTest,China) Для оценки результатов использовали РИФА-ридер (производство ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия)). Анализ данных проводили методами непараметрической статистики, достоверность различий оценивали по критерию Краскала-Уоллеса (“Statistica 10”).

Результаты и обсуждение. Уровень IL-17 до операции и в ранние сроки (1 и 3 сутки после операции) был ниже порога достоверного определения у всех пациентов. По содержанию sIL-RA пациенты с аневризмой аорты разделились на три группы, статистически значимо различающиеся ($p < 0,005$) между собой. В группах с уровнем sIL-RA ниже 10 пг/мл и выше 160 пг/мл пациенты с ИВО составили 46 и 42 %, соответственно. Среди пациентов с уровнем sIL-RA от 10 до 160 пг/мл в дальнейшем не развивались ИВО. На 1 сутки после операции у 63% пациентов без осложнений уровень sIL-RA был ниже 10 пг/мл, 23% , из них 57% он был ниже 2 пг/мл. У 14% находился в интервале 10-160пг/мл, у 23% был выше 160пг/мл. На 3 сутки в группе без осложнений доля пациентов с уровнем ниже 2 пг/мл составила 60%, выше 160 пг/мл – 20% , в интервале 2-160 пг/мл этот показатель был у 20%. В группе с осложнениями на 1 сутки после операции у 56% пациентов уровень sIL-RA был ниже 2 пг/мл, у 19% он находился в интервале 80-104 пг/мл, у 25% значения составила от 340 до 850 пг/мл. На 3 сутки после операции уровень sIL-RA ниже 2 пг/мл был у 56% пациентов, у 25% находился в диапазоне 60-130 пг/мл ,у 19% был

выше 390 пг/мл. Характер динамики был разнонаправлен. *Прогрессирующее понижение* показателя от исходного на 1 и далее на 3 сутки отмечалось у 40% пациентов группы без ИВО и только у одного пациента (16%) группы с ИВО. *Прогрессирующее повышение* показателя от исходного на 1 и далее на 3 сутки имело место у 9% пациентов группы без ИВО и 19% группы с ИВО. *Падение* на 1 сутки с *подъемом* на 3 сутки было обнаружено у 20 % группы без ИВО и 31 % группы с ИВО. *Пик* на 1 сутки с *падением* на 3 сутки был выявлен у 26% группы без ИВО и у 12% пациентов с ИВО. У 5% группы без ИВО и 22% группы с ИВО значения были менее 2 пг/мл и не менялись в оцениваемые точки исследования.

Заключение. Уровень sIL-RA в сыворотке крови у кардиохирургических пациентов в диапазоне 10 до 160 пг/мл может рассматриваться как прогностический признак благоприятного течения послеоперационного периода. Однако для подтверждения этого вывода требуются дополнительные исследования. *Работа выполнена в рамках государственного задания FURG-2023-0038.*

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ФАГОВОЙ ТЕРАПИИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНЫМИ
РАНАМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ЛОКАЛИЗАЦИИ**

*Чекмарева И.А.^{1,2}, Пасхалова Ю.С.^{1,2}, Митиш В.А.^{1,2}, Хамидулин Г.В.², Паклина О.В.¹,
Эмаимо Джон Атим²*

¹*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия; chia236@mail.ru*

²*ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»
Минобрнауки России, Москва, Россия;*

**MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF PHAGE THERAPY IN
COMORBID PATIENTS WITH PURULENT WOUNDS OF VARIOUS ETIOLOGY
AND LOCALIZATION**

*Chekmareva I.A.^{1,2}, Paskhalova Yu.S.^{1,2}, Mitish V.A.^{1,2}, Khamidulin G.V.², Paklina O.V.¹,
Emaimo John A.²*

¹*Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky”, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;*

chia236@mail.ru

²*RUDN University, Moscow, Russian Federation Moscow, Russia*

Введение. Патогенный микромир с каждым годом обучается существовать в условиях медикаментозных атак, формируя штаммы суперинфектов. Очевидно, что развитие медицинских отраслей должно быть направлено на демедиализацию, на разработку альтернативных протоколов, поиск новых способов борьбы с инфекционными агентами, стратегий лечения. Некоторые из этих способов уже предложены, апробированы и доказали свою эффективность. Один из них — применения фаговой терапии у коморбидных пациентов с хирургической инфекцией различной этиологии и локализации.

Цель исследования. Проведение морфологического анализа эффективности применения фаговой терапии по сравнению с традиционными методами местного медикаментозного и системного лечения гнойных ран.

Материалы и методы. Проведено морфологическое исследование биоптатов гнойных ран 10 пациентов на 4-5 сут, 6-7 и 8-9 сутки лечения. Пациенты были разделены на 2 группы: **1 группа** – после хирургической обработки гнойного очага, при достижении стабильного гемостаза (1—3 сут послеоперационного периода) начинали терапию отрицательным давлением (ЛОД) VitMobil («VitMedical», Россия) с инстилляцией Пиофага по 20 мл 3 раза в сутки; **2 группа** – группа сравнения, в которой после хирургической обработки гнойного очага назначали системную антибактериальную терапию препаратом из группы фторхинолонов (левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно капельно) и местное медикаментозное лечение ран (водные растворы антисептиков, мази на полиэтиленгликолевой основе с фторхинолонами — мазь Офломелид).

Результаты. На 4-5 сутки у пациентов 1 группы на фоне затухания воспалительного процесса формировалась грануляционная ткань с функционально активными фибробластами ($12 \pm 1,1$ в поле зрения), тонкостенными капиллярами ($2,7 \pm 0,4$ в поле зрения), макрофагами ($5,1 \pm 0,4$) и тучными клетками ($2,3 \pm 0,1$). Во 2 группе воспалительный процесс характеризовался наличием гнойно-некротических масс на поверхности раны, плотным лейкоцитарным инфильтратом с преобладанием нейтрофилов. Количество фибробластов и макрофагов меньше, чем в 1 группе ($8,5 \pm 0,3$; $2,9 \pm 0,1$ соответственно). При

электронно-микроскопическом исследовании выявлена низкая функциональная активность клеток, невыраженная дегрануляция полиморфно-ядерных лейкоцитов и тучных клеток, сниженное количество специфических гранул в клетках; наличие единичных фагосом в макрофагах. На 6-7 сутки у пациентов 1 группы сохранялась незначительная смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация ран. Отмечали уменьшение количества фибробластов ($9,9 \pm 1,1$) и сосудов капиллярного типа ($0,9 \pm 0,2$), что указывало на созревание грануляционной ткани. Во 2 группе сохраняется смешанная воспалительная инфильтрация тканей, продолжается процесс формирования грануляционной ткани. Увеличивается количество фибробластов и сосудов ($10,1 \pm 1,2$; $4,4 \pm 0,6$ соответственно). На 8-9 сутки у пациентов 1 группы раневые дефекты были заполнены зрелой грануляционной тканью с вертикально ориентированными сосудами, горизонтально ориентированными к поверхности раны фибробластами. Во 2 группе раны заполнены грануляциями со смешанной воспалительной инфильтрацией.

Заключение. Таким образом, в 1 и 2 группах пациентов при сохранении фаз раневого процесса, характерных для всех ран, происходят различия в скорости протекания отдельных фаз. Так, в 1 группе комплексное применение ЛОД и фаготерапии привело к более быстрому по сравнению со 2 группой завершению фазы воспаления и переходу раневого процесса в репаративную фазу. Сокращение по времени I фазы и максимальное приближение сроков ее течения к физиологическим, является необходимым условием для скорейшего развития и созревания грануляционной ткани и, в конечном итоге, успешного завершения заживления гнойно-некротических ран.

**МНОГОЯДЕРНЫЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ: ОСОБЕННОСТИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА**

*Чередниченко В.Р.¹, Киселева Д.Г.^{1,2}, Хованцева У.С.^{1,3}, Гончарова К.Д.¹,
Маркин А.М.^{1,3}*

¹*ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В.
Петровского», Москва.*

²*ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Москва.*

³*Медицинский университет Петровского, Москва.
cherednichenko_vadim@bk.ru*

**MULTINUCLEATED ENDOTHELIAL CELLS: FEATURES OF THE
INFLAMMATORY RESPONSE AND LIPID METABOLISM**

*Cherednichenko V.R.¹, Kiseleva D.G.^{1,2}, Khovantseva U.S.^{1,3}, Gonchrova K.D.¹,
Markin A.M.^{1,3}.*

¹*Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow,*

²*Lomonosov Moscow State University, Moscow*

³*Petrovsky Medical University, Moscow*

Введение. Эндотелиальные клетки обеспечивают контроль сосудистого тонуса, воспалительного ответа и липидного обмена. Нарушение этих процессов лежит в основе эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Недавние исследования выявили присутствие многоядерных эндотелиальных клеток (МВЭК), однако их функциональная роль остаётся недостаточно изученной. Предполагается, что многоядерность может сопровождаться изменениями липидного метаболизма и активацией провоспалительных сигнальных путей. В связи с этим целью данной работы было сравнить накопление холестерина и экспрессии провоспалительных генов между типичными эндотелиальными клетками линии EA.hy926 и МВЭК.

Материалы и методы. В качестве контрольной модели использовали эндотелиальные клетки линии EA.hy926. МВЭК получали путём трёхкратной обработки клеток 50%-м раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000). Для оценки накопления холестерина клетки инкубировали с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) в течение 24 часов, после чего содержание общего холестерина определяли методом Фолча с

нормировкой на общий белок. Экспрессию провоспалительных генов (IL6, IL8, IL1b, NF-kB) анализировали методом qPCR. РНК выделяли с последующей обратной транскрипцией, относительные уровни экспрессии рассчитывали по методу $\Delta\Delta C_t$ с использованием АСТВ в качестве гена контроля.

Результаты и обсуждения. В ходе экспериментов установлено, что МВЭК характеризуются усиленным накоплением холестерина (1,17 раз выше) при инкубации с ЛПНП по сравнению с клетками EA.hy926 ($p < 0,05$). Анализ экспрессии провоспалительных генов выявил существенные различия между исследуемыми фенотипами: у EA.hy926 инкубация с ЛПНП приводила лишь к умеренному увеличению экспрессии IL6, IL8 и IL1b (от 1,3- до 3-кратного увеличения), что согласуется с характером активации эндотелия при липидной нагрузке. В то же время МВЭК продемонстрировали значительно более выраженный ответ: при инкубации с ЛПНП экспрессия IL6 возрастала в 12 раз, IL8 в 6,5 раза, в сравнении с МВЭК без ЛПНП. Особое внимание привлекает IL1b: для МВЭК характерен крайне высокий базальный уровень экспрессии, превышающий показатели EA.hy926 более чем в 30 раз, что может свидетельствовать о хронической активации провоспалительных каскадов. Экспрессия NF-kB в условиях инкубации с ЛПНП достоверно не менялась, однако базальная экспрессия для МВЭК в 1,4 раза выше, чем EA.hy926 ($p < 0,05$), что указывает на их исходно повышенную воспалительную активность.

Заключение. Усиленное накопление холестерина в сочетании с гиперактивацией экспрессии IL6 и IL8 может способствовать поддержанию хронического воспаления в сосудистой стенке. Высокий уровень провоспалительных генов, в МВЭК предполагает их вовлечение в формирование локальной провоспалительной микросреды, а также в активацию соседних клеток эндотелия и иммунной системы.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (НИОКТР № 123030700026-8).

**КОЛОРЕКТАЛЬНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ
ПОДСЛИЗИСТОЙ ДИСЕКЦИИ В АСПЕКТЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ
ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ СТЕНКИ СЛЕПОЙ КИШКИ**

Чупятова Е.А.^{1,2}, Чепикова В.Е.¹

¹ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
имени М.Ф. Владимирского; 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, Российская Федерация,
mz_moniki_info@mosreg.ru

²ФГАО ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы";
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, российская федерация, support@rudn.ru

**COLORECTAL TUMORS AFTER ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION IN
TERMS OF HISTOLOGICAL FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE CECUM
WALL**

Chupyatova E.A.^{1,2}, Chepikova V.E.¹

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

Введение. Эндоскопическая подслизистая диссекция (ЭПД) заняла важное место в лечении новообразований толстой кишки, которая позволяет удалять опухоли единым блоком, что существенно снижает риск местных рецидивов и имеет особое значение при лечении раннего колоректального рака. Главным ограничением метода остается его высокая техническая сложность. Толстая кишка является наиболее трудным органом для выполнения ЭПД, что связано с анатомическими и морфологическими особенностями: относительно тонким и слабо выраженным мышечным слоем по сравнению с пищеводом и желудком, а также подвижностью и извитостью органа. Наибольшие технические трудности возникают при следующих условиях: 1) локализация новообразований в анатомически сложных зонах (анатомические изгибы толстой кишки, анальный канал, илеоцекальный клапан (ИЦК), устье червеобразного отростка, слепая кишка); 2) наличие долихосигмы или выраженного спаечного процесса брюшной полости; 3) выраженный фиброз подслизистого слоя; 4) крупные размеры опухоли; 5) глубокая подслизистая инвазия; 6) ограниченная маневренность эндоскопа. Совокупность указанных факторов существенно повышает сложность выполнения вмешательства и увеличивает риск интраоперационных осложнений. В этих случаях на первый план выходит точность

морфологического исследования, которое окончательно определяет радикальность вмешательства и дальнейшую тактику.

Цель исследования. Сопоставить анатомические и гистологические особенности строения стенки слепой кишки с техникой ЭПД при колоректальных новообразованиях.

Материалы и методы. ретроспективный анализ пациентов, перенесших ЭПД в толстой кишке, включая случаи с локализацией в анатомически сложных зонах. Показаниями к вмешательству являлись новообразования, требующие резекции единым блоком или неподдающиеся удалению эндоскопической петлёй (включая LST-NG, преимущественно LST-NG-PD; опухоли с ямочным рисунком 2b по классификации JNET; дифференцированные аденокарциномы с подслизистой инвазией ≤ 1000 мкм; крупные углублённые образования и опухоли с подозрением на аденокарциному), а также новообразования слизистой оболочки с выраженным подслизистым фиброзом, спорадические опухоли на фоне неспецифического язвенного колита и локальные рецидивы после эндоскопической резекции слизистой оболочки. Оценивались частота резекции единым блоком и R0-резекции, частота интра- и послеоперационных перфораций и кровотечений, а также уровень рецидивов. Удалённые образования фиксировались на подложке из пенопласта с маркировкой дистального и проксимального краёв, после чего материал погружался в 10% раствор забуференного формалина и направлялся на морфологическое исследование.

Результаты и обсуждение. В период с 2017 г. по 2024 г. методом эндоскопической подслизистой диссекции удалено 265 новообразований толстой кишки у 242 пациентов. В левой половине толстой кишки удалено 123 новообразования, в правой половине – 142 новообразования. Среди 265 новообразований сложная локализация отмечена в 62 (23,4%) случаях. Из 62 новообразований большинство локализовались в слепой кишке – 38 (61,3%). В печеночном изгибе – 9 (14,5%), на баугиниевой заслонке с переходом на тонкую кишку – 8 (12,9%), в прямой кишке с переходом на анальный канал – 4 (6,5%), в селезеночном изгибе – 3 (4,8%). Морфологическая оценка включала ряд ключевых параметров: 1) гистологический тип опухоли; 2) глубину подслизистой инвазии (≤ 1000 мкм имеет принципиальное прогностическое значение); 3) степень дифференцировки аденокарциномы (высоко-, умеренно- или низкодифференцированная); 4) наличие сосудистой и лимфатической инвазии как факторов риска метастазирования; 5) статус

краёв резекции (латеральный и вертикальный) с указанием радикальности (R0 или R1); Согласно данным нашего исследования, выполнение ЭПД в анатомически сложных локализациях сопровождалось почти 100% частотой резекции единым блоком, однако характеризовалось повышенным риском перфораций, особенно в области слепой кишки. Риск перфорации связан с анатомическими особенностями ИЦК. Так, ИЦК формируется путем слияния стенок тонкой и толстой кишок. Следует отметить, что продольный мышечный слой подвздошной кишки, располагаясь между двумя циркулярными слоями, постепенно истончается и веерообразно расходится к свободному краю губ ИЦК. Волокна циркулярных слоев, у свободного края губ становятся все тоньше и не доходя примерно 1 мм, исчезают вовсе. Именно, комбинаторное строение мышечных волокон в области ИЦК создает трудности при выполнении диссекции новообразований в данной области и повышает риск интраоперационных перфораций.

Заключение. Эндоскопическая подслизистая диссекция в толстой кишке – эффективная методика с высокой частотой en bloc и радикальных резекций. Применение данного метода в анатомически труднодоступных зонах сопровождается повышенным риском интра- и послеоперационных перфораций и кровотечений. Знание анатомических особенностей строения толстой кишки позволит эндоскопическим хирургам более безопасно и эффективно выполнять диссекцию.

АНАЛИЗ СПОСОБОВ ДЕПИГМЕНТАЦИИ НАТИВНОГО РЕТИНАЛЬНОГО ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ И 3D СФЕРОИДОВ РЕТИНАЛЬНОГО ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ ЧЕЛОВЕКА

**Чурилов А.А.¹, Керимов Т.З.^{1,2}, Островский Д.С.¹, Хубецова М.Х.¹, Владимирова А.О.³,
Борзенко С.А.^{1,2}**

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова»

Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России,

Москва, Россия

**ANALYSIS OF NATIVE RETINAL PIGMENT EPITHELIUM DEPIGMENTATION
AND HUMAN RETINAL PIGMENT EPITHELIUM 3D-SPHEROIDS**

Churilov A.A.¹, Kerimov T.Z.^{1,2}, Ostrovskiy D.S.¹, Khubetsova M.Kh.¹,

Vladimirova A.O.³, Borzenok S.A.^{1,2}

¹ *S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”, Moscow,
Russia*

² *Russian University of Medicine, Moscow, Russia*

³ *Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*

Введение. Ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) обладает высокой оптической плотностью за счёт наличия меланосом, содержащих меланин, что может затруднять визуализацию структур и процессов внутри клеток при исследовании. Актуальные достижения морфологии определяют несколько протоколов депигментации, однако их эффективность и применимость к различным типам тканевых образцов остаются недостаточно изученными, что определяет необходимость оценки характеристик каждого из способов удаления пигмента.

Цель исследования. Оценить эффективность различных протоколов депигментации при подготовке нативной ткани РПЭ и 3D-сфероидов культуры клеток РПЭ к последующим исследованиям, в рамках оптимизации условий визуализации и последующего сравнения морфологических характеристик клеток.

Материалы и методы исследования. На примере клеток РПЭ, полученных из предварительно подготовленных энуклеированных глазных яблок, культивированных в 2D варианте и, в некоторых случаях, с последующим формированием 3D-культур, были апробированы 7 протоколов депигментации: 1 протокол: Погружение в 20% раствор сахарозы на 2 часа, далее погружение в 30% раствор сахарозы на сутки при температуре 4°С, далее погружение в 0,25% перманганата калия на 30 минут, далее промыть в растворе PBS и погружение в 1% раствор щавелевой кислоты на 2 минуты; 2 протокол: 10% раствор перекиси водорода при температуре 65° на 2 часа; 3 протокол: погружение в 1% раствор перманганата калия на 5 минут, далее погружение в 2% раствор щавелевой кислоты на 2 минуты и промыть в растворе дистиллированной воды; 4 протокол: погружение в 0,25% раствор перманганата калия на 40 минут, далее промыть в растворе PBS, далее погружение

в 1% раствор щавелевой кислоты на 5 минут, далее промыть в дистиллированной воде, далее погружение в 0,25% раствор перманганата калия на 10 минут и погружение в 1% раствор щавелевой кислоты на 5 минут; 5 протокол: погружение в 0,25% раствор перманганата калия на 30 минут, далее в раствор PBS на 5 минут, далее погружение в 1% раствор щавелевой кислоты на 10 минут, далее в раствор PBS на 5 минут и погружение в 0,3% раствор перекиси водорода, разбавленный в 95% этаноле на 30 минут; 6 протокол: погружение в 10% раствор дихромата калия при температуре 65° на 30 минут, далее промыть, далее погружение в 75% этанол на 10 минут, далее в PBS на 10 минут; 7 протокол: погружение в 37% раствор перекиси водорода на 12 часов.

Результаты исследования. В условиях необходимости депигментации, каждый из рассмотренных протоколов представляет собой особое качественное своеобразие полученных результатов. При использовании протоколов №4 (основанном на контролируемой окислительно-восстановительной реакции с использованием перманганата калия и щавелевой кислоты), №5 (комбинированном методе, сочетающем в себе окислительно-восстановительные свойства, описанные ранее, и разрушение меланина посредством пероксида водорода) для конфокальной микроскопии, отмечается глубокая степень депигментации в условиях сохранности структуры, тогда как для нативной микроскопии предпочтительными считаются протоколы №2 (основанный на окислительном разрушении меланина пероксидом водорода), №4, что сопровождается высокой длительностью проведения исследования. Для световой микроскопии оптимальным считается протокол №2, ввиду равномерной депигментации и сохранности первоначальной структуры, тогда как для конфокальной может быть также использован протокол №5, в связи с низкой степенью аутофлуоресценции.

Заключение. Были проанализированы различные варианты депигментации ретинального пигментного эпителия, как в условиях культуры РПЭ, так и в рамках изучения структуры сфероидов. На основании полученных данных, можно судить о необходимости формирования индивидуального подхода к каждому из используемых методов микроскопии, в зависимости от цели последующего микроскопического исследования. Например, использование протокола №2 оптимально для световой микроскопии, тогда как при применении конфокальной микроскопии предпочтительно использование протоколов №4 и №5, а при нативной - протоколов №2 и №4.

**КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ОПУХОЛЕЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ
ПОТЕНЦИАЛОМ**

Чурилова Е.Г.¹, Пачуашвили Н.В.^{1,2}, Урусова Л.С.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), *churilova_ee@mail.ru*;

²ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России, Москва.

**COMPLEX ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THYROID
TUMORS WITH UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL**

Churilova E.G.¹, Pachuashvili N.V.^{1,2}, Urusova L.S.^{1,2}

¹*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow*

²*National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow*

Введение. В классификации ВОЗ (2022 г.) выделен обширный класс "новообразований, происходящих из фолликулярных клеток", включающий три принципиально разные категории: доброкачественные опухоли, опухоли низкого риска (пограничные) и злокачественные новообразования. Новая классификация, хоть и внесла ясность в терминологию, но не решила полностью диагностических сложностей, особенно в отношении группы низкого риска рецидива (фолликулярная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом (FT-UMP), высокодифференцированная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом (WDT-UMP) и неинвазивная фолликулярная опухоль ЩЖ с папиллярно-подобными ядерными признаками (NIFTP)). Новообразования низкого риска на практике демонстрируют различный биологический потенциал: часть из них ведет себя как доброкачественные (требующие лишь наблюдения), а часть обладает признаками злокачественности (нуждающиеся в активном лечении).

Целью настоящего исследования является проведение комплексного анализа гистологических характеристик пограничных опухолей ЩЖ, ассоциированных со злокачественным потенциалом, для улучшения дифференциальной диагностики пограничных, доброкачественных и злокачественных опухолей ЩЖ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ послеоперационного

материала ЩЖ полученного от 405 пациентов, проходивших лечение в НМИЦ эндокринологии в период с 2019 по 2024 г.: 144 случая NIFTP, 132 – WDT-UMP, 129 – FT-UMP (согласно классификации ВОЗ 2022 г.). Оценены следующие гистологические параметры: толщина капсулы, наличие участков сомнительной капсулярной/сосудистой инвазии, ядерные характеристики (размер ядер в опухоли и окружающей ткани, наличие ядрышек, характеристики ядерного хроматина, наличие ядерных борозд и складок, наличие псевдососочков, наличие и процент солидных структур в опухоли, фиброз). Все препараты были окрашены гематоксилин-эозином по стандартной методике и отсканированы с помощью сканера гистологических препаратов Aperio TC («Leica», Германия).

Результаты и обсуждение. В группе NIFTP были обнаружены следующие ключевые признаки: четкая капсуляция опухоли с сохранением целостности капсулы, преобладание фолликулярного типа роста, умеренно выраженные ядерные изменения папиллярного типа, включая увеличение размеров ядер и появление ядерных борозд, полное отсутствие признаков капсулярной или сосудистой инвазии. Для опухолей категории WDT-UMP характерны: наличие сомнительных участков капсулярной инвазии (нечеткие границы опухоли, локальные выпячивания в капсулу), очаговые изменения ядер папиллярного типа, присутствие единичных солидных структур (до 10% объема опухоли), умеренный фиброз стромы. Группа FT-UMP продемонстрировала следующие особенности: отсутствие выраженных ядерных изменений папиллярного типа, наличие сомнительных участков сосудистой инвазии (опухолевые клетки в просветах сосудов без четкой связи со стенкой), разнообразие архитектоники (фолликулярный, трабекулярный и микросолидный рост), выраженность фиброзных изменений стромы. Анализ отдаленных клинических исходов у пациентов с пограничными опухолями щитовидной железы выявил группу случаев с признаками рецидива опухоли. Эти наблюдения характеризовались появлением новых образований в области послеоперационного ложа и выявлением метастатических очагов в региональных лимфатических узлах.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что для точной классификации опухолей ЩЖ необходимо учитывать совокупность морфологических признаков. Особое значение приобретает выявление специфических изменений архитектоники в сочетании с «папиллярными» ядерными признаками и признаками

инвазивного роста. Такой интегральный подход позволяет более надежно прогнозировать биологическое поведение новообразования и избежать как гипер-, так и гиподиагностики. Полученные данные обосновывают целесообразность разработки более детализированных алгоритмов оценки гистологических препаратов, что будет способствовать совершенствованию диагностики пограничных опухолей ЩЖ.

ВАРИАНТЫ ПАТОМОРФОЛОГИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ СМЕРТИ ОТ ОНКОЛОГИИ

**Шалатова М.А.¹, Юсупова А.А.¹, Алябьев Ф.В.¹, Алябьева Е.Ф.¹, Максимова А.Е.¹,
Плахотников А.В.², Слезкин М.И.³, Хорошкина Н.И.³**

¹*ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, marina.shalatowa@gmail.com*

²*Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярское
краевое бюро судебно-медицинской экспертизы»*

³*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области
«Областное бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Тюмень*

VARIANTS OF PATHOMORPHOLOGY OF THE ADRENAL GLANDS IN DEATH FROM ONCOLOGY

**Shalatova M.A.¹, Yusupova A.A.¹, Alyabyev F.V.¹, Alyabyeva E.F.¹, Maksimova A.E.¹,
Plakhotnikov A.V.², Slezkin M.I.³, Khoroshkina N.I.³**

¹*Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University*

²*Regional State Budgetary Healthcare Institution «Krasnoyarsk Regional Bureau of
Forensic Medical Examination»*

³*State Budgetary Healthcare Institution of the Tyumen Region «Regional Bureau of
Forensic Medical Examination», Tyumen*

Введение. Онкологические болезни представляют собой серьезную глобальную проблему в сфере здравоохранения. Согласно прогнозам Международного противоракового союза (UICC), к 2050 году в мире ожидается 27 миллионов новых случаев рака, и этой болезни будут подвержены 17,5 миллиона человек, которые, согласно прогнозам, не смогут преодолеть заболевание. Образование опухолей, их рост и

метастазирование зависят от множества факторов. Влияние эндокринной системы на процесс метастазирования продолжает оставаться важной областью изучения. Надпочечники, как органы, чувствительные к изменениям внутренней среды организма, играют значимую роль в этом процессе.

Изменения внутренней среды организма, способствующие метастазированию, часто связаны с гормональными нарушениями. Рост опухоли сам по себе представляет собой стрессовый фактор для организма. Важную роль в реакциях на стресс играют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и симпатoadреналовая системы, в которых надпочечники играют ключевую эффекторную роль.

Цель исследования: установить варианты патоморфологии надпочечников по данным секционного исследования трупов лиц, умерших от злокачественных новообразований.

Материал и методы. Проведен анализ 327 протоколов патологоанатомического вскрытия трупа и заключений эксперта патологоанатомической и судебно-медицинской служб Красноярского края за 2023-2024 годы, где основной причиной смерти явилась онкопатология.

Результаты и их обсуждение. Основное описание надпочечников включает изменения, такие как гипертрофия коры и гиперплазия пучковой или сетчатой зоны, кортикальные узлы гиперплазии (аденомы) с темным мозговым слоем. Микроскопически – гипертрофия, в основном в пучковой зоне, включает увеличение размеров клеток и их ядер. Описание надпочечников как гипертрофичных встретилось в 24 случаях из 327 наблюдений. В 298 случаях из 327 наблюдений надпочечники были просто рассечены и описаны как с корковым веществом желтого цвета, мозговым коричневого или сероголубого цвета. Ни в одном случае не было проведено взвешивание надпочечников.

По данным К.Г. Айрапетова (2011) повышенный уровень кортизола, возникающий в условиях стресса, имеет значительное влияние на иммунный ответ организма и взаимосвязан с опухолевыми процессами. Кортизол может угнетать иммунный ответ, способствуя воспалению, что, в свою очередь, создает благоприятные условия для развития опухолей. Кортизол влияет на апоптоз – процесс клеточной смерти – увеличивая выживаемость опухолевых клеток. Альдостерон, согласно новым данным, также может способствовать прогрессированию опухолей, особенно в молочной и предстательной

железах, влияя на регуляцию клеточного роста и дифференцировку, что может способствовать развитию опухолевых клеток и их агрессивному поведению.

Недавние исследования S. O. Kleeman (2023) показывают, что даже небольшие дозы глюкокортикоидов, таких как дексаметазон и преднизолон, способны существенно снижать или полностью подавлять эффективность иммунотерапии при раке. Под действием глюкокортикоидов макрофаги начинают производить увеличенное количество циклических цитокинов (СуС), что подавляет иммунный ответ и способствует росту опухоли. Это взаимодействие между надпочечниками, гормонами и опухолевыми процессами подчеркивает комплексность регуляции, где стрессы и гормональные изменения могут значительно влиять на исход онкологических заболеваний.

Выводы. Таким образом, макро- и микроскопическое исследование надпочечников у лиц, умерших от злокачественных новообразований проводится поверхностно, а описание характеризуется регистрацией гипертрофии коркового вещества лишь в 8,5 процентах случаев. Подобная ситуация требует разработки методики секционного исследования надпочечников для внедрения в практику патологоанатомической и судебно-медицинских служб.

СИНДРОМ ТРИПЛОИДИИ (НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ)

Шахина М.Ю.

*ГБУЗ московской области «МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского,
shahinamarina@mail.ru*

TRIPLOIDY SYNDROME (OBSERVATIONS FROM PRACTICE)

Shakhina M.Yu.

V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Введение. Синдром триплоидии — это редкое хромосомное нарушение, при котором у плода имеется дополнительный набор хромосом (69 хромосом вместо 46). Триплоидия может возникать, когда одна яйцеклетка оплодотворяется двумя сперматозоидами (диандрическое оплодотворение - 60%) или одним сперматозоидом с двумя копиями каждой хромосомы (дигиническое оплодотворение - 40%).

Триплоидия влияет на развитие многих органов и систем, но чаще всего вовлекается нервная система и скелет. Также часто при данной патологии встречаются врожденные

пороки сердца, гидронефроз, омфалоцеле и менингоцеле, аномалии развития лица, микрогнатия, могут быть грубые нарушения наружных половых органов у мальчиков. При триплоидии часто наблюдаются аномалии плаценты.

Наблюдение №1 – беременная, возраст 37 лет, беременность первая, наступила спонтанно на фоне приема дюфастона, при скрининге в 12,5 недель выявлены признаки хромосомных аномалий, проведен амниоцентез с хромосомным микроматричным анализом - триплоидия. В 18,6 недель беременности были выявлены венрикуломегалия, микрогнатия, синдактилия, кардиомегалия. Беременность была прервана в плановом порядке абдоминальным путем. На исследование был доставлен труп плода мужского пола, нижняя челюсть слабо выражена, отмечается сращение 3-4 пальцев левой кисти и 2-3 пальцев правой стопы; контрактура кистей со сгибанием их во внутрь. При внутреннем исследовании: сердце резко увеличено в размерах, расположено горизонтально, основанием обращено вправо занимает практически всю площадь плевральных полостей, пищевод и трахея плотно прилежат к задней поверхности сердца. Магистральные сосуды деформированы за счет неправильного положения сердца. Также была доставлена плацента малой массы, неправильной формы с истончением диска в центре (кольцевидная плацента - ring-shaped placenta), предположительно с краевой локализацией пуповины - отмечено преждевременное созревание ворсинчатого дерева со значительным числом ворсин терминального типа, распространённым фиброзом, клеточностью стромы. После патоморфологического исследования с учетом всех выявленных изменений органов был выставлен окончательный патологоанатомический диагноз - триплоидия с множественными пороками развития: венрикуломегалия, кардиомегалия с горизонтальным положением сердца (увеличение массы сердца в два раза) и смещением сосудистого пучка в области основания сердца, гипоплазия легких (уменьшение массы до 70%), подковообразная почка с признаками гипоплазии (снижение массы до 45%) и микрокистами в области коры, уменьшение массы печени (до 23%), увеличение массы селезенки (в три раза), тимуса и поджелудочной железы (в два раза), синдактилия левой кисти и правой стопы, непропорциональность развития тела, микрогнатия (недоразвитие нижней челюсти). Крайняя незрелость.

Наблюдение №2 – беременная, возраст 29 лет, беременность вторая, 23 недели 3 дня гестации. Неоднократно лечилась в стационаре по поводу токсикоза и угрозы прерывания

беременности. При УЗИ в 17 недель выявлена кардиомегалия, подтвержденная в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева. При УЗИ в 23,1 недель: сердце плода занимает более 1/2 грудной клетки, гипертрофия миокарда левого и правого желудочка, у верхушки коронарно-желудочковая фистула. Увеличение жидкости в субархноидальном пространстве, уменьшение объема головного мозга. Асимметрия глаз, микрофтальмия, патология левого глазного яблока. Короткая шея, желудок уменьшен в размерах. Учитывая заключение пренатального консилиума, пациенткой принято решение о прерывании беременности. При молекулярном кариотипировании абортивного материала триплоидия. После патоморфологического исследования с учетом всех выявленных изменений органов был выставлен окончательный патологоанатомический диагноз: хромосомная патология – триплоидия; генетически гетерогенная первичная кардиомиопатия (некомпактный миокард): резко выраженные желудочковые трабекулы в сочетании с глубокими межтрабекулярными лакунами, выраженная гипертрофия миокарда левого и правого желудочков, субэндокардиальная (ишемическая) вакуолизация цитоплазмы миоцитов; коронарно-желудочковая фистула правого желудочка; микроэнцефалия с наружной гидроцефалией; микрофтальм с деформацией левого глазного яблока; недоразвитие наружных половых органов (резкое уменьшение размеров полового члена и мошонки); уменьшение размера желудка (микрогастрия); эктопия части тимуса (вилочковой железы) с расположением его в заднем средостении позади верхней трети пищевода; коллоидный макрофолликулярный зуб, синдактилия 3-4 пальцев левой стопы. Изменения в плаценте, не связанные с пузырным заносом. Крайняя незрелость.

Заключение: диагноз «триплоидия» в одном случае был пренатально подтвержден при цитогенетическом исследовании, у второго - при молекулярном кариотипировании абортивного материала. В обоих случаях были выявлены выраженные патологические изменения со стороны сердца, головного мозга и плаценты, и сопровождалась множественными другими различными пороками развития.

**СВЯЗЬ МИКРОБИОТЫ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ С КЛИНИКО-
МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО
РАКА**

Шахпазян Н.К., Мидибер К.Ю., Садыхов Н.К., Бучака А.С., Михалева Л.М.

*НИИ морфологии человека им. А.А. Авцына, НМИЦ хирургии им. А.В. Петровского,
Москва, Россия*

**ASSOCIATION OF TUMOR TISSUE MICROBIOTA WITH
CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES OF COLORECTAL CANCER**

Shakhpazyan N.K., Midiber K.Y., Sadykhov N.K., Buchaka A.S., Mikhaleva L.M.

*Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Center of
Surgery, Moscow, Russia*

Введение. Известно, что состав микробиоты влияет на патогенез колоректального рака (КРР), однако в настоящее время отсутствует опыт широкого исследования микробиоты в опухолевой ткани в практическом здравоохранении. Возможности применения количественной ПЦР для выявления микробного состава гистологического материала, в связи с клинико-морфологическими характеристиками КРР, остаются недостаточно изученными.

Цель исследования - оценить особенности качественного и количественного состава микробиоты опухолевой ткани, определённого ПЦР в гистологических образцах, в связи с основными клинико-морфологическими параметрами у пациентов с КРР.

Материалы и методы. В исследование включены 52 пациента с КРР. ДНК выделена из гистологических блоков первичных опухолей. С помощью ПЦР-панели («Колонофлор Премиум», Альфалаб, Россия) количественно определяли общее количество бактерий (бактериальную массу), ДНК 30-ти бактериальных таксонов и ДНК грибов *Candida spp.*; с определением абсолютного и относительного количества таксонов (Lg (геномных эквивалентов таксонов/реакцию) и Lg (геномных эквивалентов таксонов)- Lg (бактериальной массы) соответственно, где Lg-десятичный логарифм). Статистический анализ проводился с применением библиотек среды программирования Python v. v.3.12. Описательная статистика и попарное сравнение групп проводилось непараметрическими методами (критерий Манна–Уитни, χ^2 Пирсона/точный тест Фишера), с поправкой по Бенджамини–Хохбергу.

Для поиска комбинаций таксонов был проведён тест Apriori с критерием Фишера и перестановочным тестом. Количественные признаки оценивали логистической регрессией с L1-регуляризацией (LASSO); диагностическую способность оценивали по ROC/AUC.

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что ключевым ассоциированным с наличием отдалённых метастазов видом бактерий является *Fusobacterium nucleatum*. При анализе относительного количества *F.nucleatum* M1 и M0, AUC = 0,622 (p = 0,047); что наблюдалось так же в парных сравнениях уровней между группой M1 и группой M0 (U-тест Манна–Уитни, p = 0,047), однако точный тест Фишера показал лишь тенденцию (p = 0,094), что может говорить о необходимости расширения группы пациентов. Определена наилучшая 4-таксонная модель для выявления метастатического КРР (*F. nucleatum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, общая бактериальная масса, *Akkermansia muciniphila*), которая показала AUC = 0,739 (p = 0,047). В качестве прогностического фактора отсутствия отдалённых метастазов, показана значимость *Acinetobacter* spp. (AUC = 0,738; минимальное p по множеству тестов = 0,0104), и комбинации *Eubacterium rectale* + *Acinetobacter* spp. — AUC = 0,747 p = 0,0104. При анализе комбинаций таксонов по принципу «наличие/отсутствие» Apriori алгоритм показал, что комбинации *F. nucleatum* имели $p \approx 0,095$ и эмпирическое $p = 0,094$, то есть статистической значимости не достигли, что может говорить о необходимости количественной оценки этого вида. Наблюдаемая связь *F. nucleatum* с метастатическим течением КРР соотносится с данными других исследований – данный вид бактерий активирует сигнальный путь E-cadherin/ β -катенин через адгезин FadA, индуцирует воспалительные каскады через путь TLR4–MYD88/miR-21 и способен подавлять противоопухолевый иммунитет через Fap2–TIGIT-взаимодействие. Кроме того, *F. nucleatum* может персистировать в метастазах колоректального рака и влиять на химиорезистентность опухоли.

Заключение. ПЦР-профилирование микробиоты в гистологических блоках опухолевой ткани пациентов с КРР может являться эффективным диагностическим средством. Выявление микробных ассоциаций в опухолевой ткани, включающих *F.nucleatum* и *Acinetobacter* spp., могут дополнить клинико-морфологическую оценку заболевания и служить основой для разработки новых алгоритмов диагностики и микробиом-направленного лечения КРР.

ИНТРАВИТАЛЬНАЯ ТАНАТОЛОГИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О СМЕРТИ

Швальб А.П.

ГБУ РО Областной клинический противотуберкулезный диспансер, г. Рязань,

shvalbalik@yandex.ru

INTRAVITAL THANATOLOGY AS A PROMISING DIRECTION FOR ADVANCING THE STUDY OF DEATH

Shvalb A.P.

State Budgetary Institution of the Ryazan Region, Regional Clinical Tuberculosis Dispensary,

Ryazan, Russia

Введение. В настоящее время прослеживается тенденция разделения специальности «патологическая анатомия» на два направления: прижизненная диагностика с использованием современных высокотехнологических методов и посмертная диагностика с преимущественно традиционными методами исследования, не всегда отвечающими запросам клиницистов и современной доказательной медицины. Сложившаяся ситуация, являясь закономерным результатом доминирования упрощающих монокаузальных алгоритмов диагностики, привела к формированию у практикующих врачей впечатления о малой информативности традиционного танатологического исследования для клиники. И, если с практической позиции с этим частично можно согласиться, то с эпистемологической точки зрения вопросы танатологии сохраняют актуальность: **как мы узнаём, что именно** стало причиной смерти, **на каком основании** мы это утверждаем и **насколько достоверно** наше заключение. Кроме того, медицинская танатология обладает рядом уникальных методологических феноменов, которые выделяют её среди других медицинских наук. Особо нужно выделить следующее:

1. Танатология мыслит по «принципу детектива», т.е. она реконструирует события, приведшие к смерти, по их морфологическим, биохимическим и клинко-инструментальным следам;
2. Для танатологии граница между живым и мертвым – не формальность, а территория исследования, **и нет других дисциплин**, системно изучающих морфологию умирания;

3. Танатология использует своеобразный метод верификации гипотез – сопоставление с клиникой и временем смерти, по формуле морфология-клиника-время.
4. Современная танатология становится фундаментальной междисциплинарной наукой, активно взаимодействующей с радиологией, генетикой, фармакологией, информационными системами; появляются новые направления: танаторadiология; танатогенетика; фармакогенетика в танатологии; мультиомные исследования (транскриптомика, протеомика, метаболомика) в танатологии; биоинформатика танатологии; цифровая танатология

Из сказанного выше вытекают два основных направления развития танатологии – это, во-первых, визуализация патологических процессов, а, во-вторых, регистрация и изучение прижизненных потенциально фатальных изменений на клеточном и субклеточном уровнях. Открывающиеся возможности «взывают» к расширению трактовки понятия «танатология» и необходимости внедрения и развития «интравитальной танатологии» (от лат. *intra* — внутри, *vitalis* — живой, *thanatos* — смерть, *logos* — учение). Под термином «интравитальная танатология» предлагаем понимать направление **фундаментальных** биомедицинских исследований претанатогенных процессов в живом организме с использованием методов прижизненной визуализации, функционального мониторинга и экспериментального моделирования. При этом подразумевается исследование потенциально фатальных процессов на субклеточном, клеточном, органном, системном, организменном уровнях с целью:

1. Идентификация ранних маркёров перехода к критическому состоянию на различных уровнях организации.
2. Определение пороговых значений физиологических и биохимических параметров, при которых процесс становится необратимым.
3. Создание экспериментальных моделей терминальных состояний с контролируемыми условиями протекания.
4. Разработка универсальных классификаций претанатогенных процессов по механизмам, а не только по клиническим проявлениям.

Из представленного анализа развития патологической анатомии можно сделать следующие выводы:

1. Знания накопленные и знания перспективные уже не могут уместиться в рамках одной дисциплины, что de facto уже привело к разделению специальности на два направления: прижизненная диагностика и посмертная диагностика;
2. Посмертная диагностика в ее традиционном исполнении не в полной мере отвечает эпистемологическим критериям и стандартам доказательной медицины, что объективно требует развития танатологии, как самостоятельной дисциплины, с выделением интравитальной танатологии;
3. Развитие интравитальной танатологии имеет фундаментальное академическое значение для понимания процесса умирания и его предупреждения.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОМАФФИНОЦИТОВ
МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ И РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ОСВЕЩЕНИЯ В
ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Штемплевская Е.В.^{1,2}, Чернов И.А.¹, Макартцева Л.А.¹, Авдалян А.М.², Ничипоров А.И.²,
Сиповский В.Г.³, Кириллов Ю.А.^{1,2,4}*

¹*ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава
России, г. Тюмень*

²*ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», г. Москва*

³*ФГБОУ ВО «Первый Санкт Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург*

⁴*ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» НИИ
морфологии человека имени академика А.П. Авцына, г. Москва*

**MORPHOLOGICAL FEATURES OF CHROMAFFINOCYTES OF THE
ADRENAL MEDULLA DURING ALCOHOL INTOXICATION AND VARIOUS
LIGHTING MODES IN THE EXPERIMENT**

*Shtemplevskaya E.V.^{1,2}, Chernov I.A.¹, Makartseva L.A.¹, Avdalyan A.M.², Nichiporov A.I.²,
Sipovsky V.G.³, Kirillov Yu.A.^{1,2,4}*

¹*Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen*

²*Moscow multidisciplinary clinical center «Communarka», Moscow*

³*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg*

⁴*The Russian scientific center of surgery named after Petrovsky Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn, Moscow*

Введение. Констатируемое в последнее время учащение случаев развития острой (геморрагический адреналит) и хронической надпочечниковой недостаточности у лиц, страдающих алкогольной болезнью, особенно при реализации различных стрессорных ситуаций, включая травмы, экстренные оперативные вмешательства, манифестации инфекционных осложнений (Singhal M., et al, 2022) свидетельствует о наличии еще большого количества, так называемых *albae maculum*, в существе морфогенеза алкогольного поражения надпочечников.

Цель исследования. Изучить морфологические особенности хромаффиноцитов мозгового вещества надпочечников при алкогольной интоксикации и различных режимах освещения.

Материал и методы. Исследование выполнено на трёх равных группах (n=30 каждая) самцов крыс аутбредного стока Вистар в возрасте 6 месяцев, массой тела 300±20 граммов. Животных контрольной и I групп содержали при фиксированном световом режиме (свет/темнота = 10:14 часов с включением света в 8.00 и выключением в 18.00, особям I группы в качестве питья был предоставлен 15% водный раствор этанола *quantum necesse est*. Животные II группы находились при постоянном освещении и использовали в качестве питья 15% водный раствор этанола *quantum necesse est*. После эвтаназии надпочечники извлекали, фиксировали, заливали в соответствии со стандартными операционными процедурами. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а для идентификации эпинефроцитов (светлые хромаффиноциты) и дифференциации их от норэпинефроцитов (тёмные хромаффиноциты) использовали окраску по Маллори и Гимзе. Хромаффиноциты исследовали морфометрически и ультраструктурно.

Результаты и обсуждение. По сравнению с контрольной в экспериментальных группах повреждения хромаффиноцитов, прогрессирующие от группы к группе были представлены вакуольной дистрофией, некрозом и апоптозом отдельных клеток, развивающихся на фоне расстройств кровообращения и ослабления гетерогенности обеих популяций хромаффинных клеток. В результате морфометрического исследования

хромаффиноцитов установлено достоверное уменьшение площади эпинефроцитов с $84,34 \pm 9,491$ до $77,39 \pm 7,635$ мкм² ($p \leq 0,0005$), площади их ядер с $35,2 \pm 3,48$ до $31,66 \pm 1,89$ мкм² ($p \leq 0,0005$) и объёма клеток во второй экспериментальной группе с $585,1 \pm 99,92$ до $513,8 \pm 76,31$ мкм³ ($p \leq 0,00005$), что сопровождалось как структурной, так и функциональной модификациями секреции катехоламинов. Состояние и местоположение секреторных компартментов хромаффиноцитов свидетельствовали о ретардации экзоцитоза и высвобождении содержимого секреторных гранул непосредственно в цитоплазму (микроапокриния). Структурные изменения хромаффиноцитов сопровождались снижением концентрации адреналина до $5,214 \pm 2,255$ пг/мл по сравнению с контрольной группой $8,546 \pm 1,938$ пг/мл ($p \leq 0,0005$).

Заключение. Эти процессы очевидно обусловлены комплексным ингибирующим действием этанола, блокирующего никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR), активирующего кальций-зависимые калиевые каналы (BK-каналы), что препятствует деполяризации плазмалеммы и последующей активации потенциал-зависимых кальциевых каналов и значительному уменьшению поступления ионов кальция в клетку. Постоянный свет, угнетая активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, способствует снижению базального уровня глюкокортикоидов и АКТГ, модулирующих экспрессию ферментов синтеза катехоламинов (тирозингидроксилаза). Кроме того, некоторые составляющие света могут оказывать прямое воздействие на чувствительные к ультрафиолету бистабильные пигменты, в частности, опсин 5 (Opn5L2), функционирующие в качестве хемосенсоров в нефоторецепторных органах.

СИНОАЗАЛЬНАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА КИШЕЧНОГО ТИПА И ТРУДНОСТИ ЕЕ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Щербаков П.А., Закурдаев Е.И., Лозина М.В., Ковылина М.В.

*ГБУЗ города Москвы "Московский многопрофильный научно-клинический центр имени
С.П. Боткина", pavelkozlov@mail.ru*

SINONASAL ADENOCARCINOMA OF THE GASTROINTESTINAL TYPE AND DIFFICULTIES IN ITS PATHOLOGICAL DIAGNOSTICS

Shcherbakov P.A., Zakurdaev E.I., Lozina M.V., Kovyлина M.V.

Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific and Clinical Center

Введение. Синоназальная аденокарцинома кишечного типа (САКТ) встречается с частотой 1 на 100000 человек каждый год и составляет 20% случаев среди всех синоназальных карцином. Среди распространенных симптомов синоназальной аденокарциномы выделяют носовое кровотечение, заложенность носовых ходов и ринорея. Чаще всего САКТ при риноскопическом исследовании выглядит как полиповидное образование грибовидной формы розового или белесоватого цвета (Llorente et al. 2014). Развивается синоназальная аденокарцинома кишечного типа из предшествующего участка кишечной метаплазии респираторного эпителия.

Цель исследования – Представить описание случая первичной синоназальной аденокарциномы кишечного типа.

В нашей практике встретился случай первичной синоназальной аденокарциномы кишечного типа. Опухоль была представлена множественными тубулярными и папиллярными структурами из выраженно атипичных столбчатых клеток с крупными гиперхромными ядрами, имеющими хорошо различимые ядрышки и слабо-эозинофильной цитоплазму, расположенные среди диффузного воспалительного инфильтрата, кровоизлияний и некротических масс.

Иммуногистохимическая картина указывала на аденокарциному кишечного типа: клетки опухоли экспрессировали CK20, CDX-2, Villin, единичные клетки экспрессировали CK7. Опухолевые клетки не экспрессировали Chromogranin.

Исследуемая опухоль имеет микроскопическую и иммуногистохимическую картину аденокарциномы колоректального типа, что требовало уточнения её

органопринадлежности. В данном случае при проведении колоноскопии у пациента отсутствовали данные о первичной злокачественной опухоли в прямой и толстой кишке.

Обсуждение. С учетом клинических данных, морфологической и иммуногистохимической картины, синоназальная карцинома, по всей видимости, является первичной и имеет кишечный фенотип, что является редкостью в патологоанатомической практике.

АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ МАССЫ КОРКОВОГО И МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ

**Юсупова А.А.¹, Шалатова М.А.¹, Алябьев Ф.В.¹, Плахотников А.В.², Слезкин М.И.³,
Хорошкина Н.И.³**

¹*ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, aleksandra-yusup@mail.ru*

²*Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярское
краевое бюро судебно-медицинской экспертизы»*

³*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области
«Областное бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Тюмень*

ANALYSIS OF METHODS FOR ASSESSING THE MASS OF THE ADRENAL CORTEX AND MEDULE

**Yusupova A.A.¹, Shalatova M.A.¹, Alyabyev F.V.¹, Plakhotnikov A.V.², Slezkin M.I.³,
Khoroshkina N.I.³**

¹*Professor V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University*

²*Regional State Budgetary Healthcare Institution «Krasnoyarsk Regional Bureau of
Forensic Medical Examination»*

³*State Budgetary Healthcare Institution of the Tyumen Region «Regional Bureau of
Forensic Medical Examination», Tyumen*

Введение. Надпочечники – ключевые железы внутренней секреции, синтезирующие гормоны, реализующие метаболизм и адаптацию организма к различным стрессорам. Для получения актуальной информации о структурной перестройке надпочечников на сегодняшний день возможно лишь исследование аутопсийного материала. Однако при ручном отделении коркового вещества от мозгового нет возможности провести целостное

изучение его при гистологическом исследовании из-за нарушений в анатомической структуре органа. Установление массы коркового и мозгового вещества надпочечников значимо для оценки морфологических проявлений стресса. Возможно, корковое и мозговое вещества имеют схожую плотность, поэтому их удельный объем, измеряемый на срезах по сетке Автандилова, можно использовать для оценки массы. Если же плотность коркового и мозгового вещества принципиально отличается, использование морфометрической сетки для определения массовых показателей будет ненадежным.

Цель исследования: сравнить точность и трудозатратность различных способов установления массы коркового и мозгового веществ надпочечников.

Материал и методы. Проведено установление массы и мозгового вещества 50 пар надпочечников человека. Предварительно изъятые целиком органы фиксировались в 10% формалине в течение 48 часов.

После препаровки органы взвешивали на электронных весах с точностью 0,01 г.

Для определения массы коркового и мозгового веществ надпочечников использованы следующие методы:

1. Натуральное взвешивание коркового и мозгового вещества после препаровки.

Расчетные методы, основанные на установлении доли коркового и мозгового вещества на параллельных равноудаленных срезах, проведенных перпендикулярно длиннику железы:

2. Сетка-клетка (разновидность сетки Автандилова) по трем срезам;
3. Сетка-клетка (разновидность сетки Автандилова) по семи срезам;
4. Сетка-точки (разновидность сетки Автандилова) по трем срезам;
5. Сетка-точки (разновидность сетки Автандилова) по семи срезам;
6. Сетка-клетка в программе Photoshop по трем срезам;
7. Сетка-клетка в программе Photoshop по семи срезам;
8. Сетка-точки в программе Photoshop по трем срезам;
9. Сетка-точки в программе Photoshop по семи срезам;
10. Методика «кривых фигур» в программе GIMP по трем срезам;
11. Методика «кривых фигур» в программе GIMP по семи срезам.

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ рассматриваемых нами методов для установления наиболее удобного, достоверного и менее трудозатратного был выполнен на основе ключевых практических аспектов, а именно: трудозатраты, изготовление сетки,

доступность и удобство программы, простота использования, точность итоговых результатов. Методика «кривых фигур» в GIMP требует наибольших трудозатрат из-за необходимости фотографирования и выделения контуров, создавая сложности в использовании. Наименьшая трудоемкость у метода сетка-клетка в Photoshop. Важным критерием является точность, где эталоном служит натуральное взвешивание. Наивысшая точность достигается методиками сетка-точка и сетка-клетка в Photoshop при использовании 3-х и 7-ми срезов. Недостатком традиционного взвешивания является нарушение гистоархитектоники органа.

Выводы. Концептуальная оценка массы и объема коркового и мозгового веществ надпочечников крайне важна для понимания их роли в адаптации организма к стрессу. Применяемые методики варьируются по трудозатратности и точности, что подчеркивает необходимость выбора оптимального подхода для исследования их изменений. Установлена применимость методик определения массы коркового и мозгового вещества надпочечников при помощи сеток Автандилова в программе для рутинной исследовательской практики. Данные методики позволяют определить процентное содержание коркового и мозгового вещества, по которым установить их массу без трудоемкой препаровки.

**СЛУЧАЙ МНОЖЕСТВЕННЫХ АТИПИЧНЫХ КАРЦИНОИДОВ ЛЕГКОГО,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ДИФFUЗНОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК (DIPNECH)**

Яковенко И.П., Тюринa В.М.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

**A CASE OF MULTIPLE ATYPICAL LUNG CARCINOIDS ASSOCIATED WITH
DIFFUSE IDIOPATHIC NEUROENDOCRINE CELL HYPERPLASIA (DIPNECH)**

Yakovenko I.P., Tyurina V.M.

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Institute

Введение. Нейроэндокринные опухоли легких (типичный и атипичный карциноид) могут развиваться на фоне диффузной идиопатической гиперплазии нейроэндокринных клеток (сокр. от англ. - DIPNECH) – состояние, которое может имитировать обструктивные заболевания легких.

Цель. Представить редкий случай сочетания множественных атипичных карциноидов легких на фоне диффузной идиопатической гиперплазии нейроэндокринных клеток.

Результаты. Пациентка Ч. 66 лет – в анамнезе рак мочевого пузыря. При обследовании в октябре 2024 года было проведено КТ грудной клетки с контрастным усилением - данных за рецидив опухоли мочевого пузыря не получено. Выявлены периферические очаговые образования обоих легких неопределенного генеза, высказаться о метастатическом поражении не представляется возможным. Для уточнения характера очагов рекомендовано ПЭТ/КТ. Признаки деформативного бронхита. Пневмофиброза в язычковых сегментах верхней доли слева и в обеих нижних долях. ПЭТ/КТ от 22.11.2024 - картина очагов патологической метаболической активности, характерной для 18F-FDG позитивного неопластического процесса в образовании по междолевой плевре правого легкого 23x14 мм в S4-5 SUV 3.3, кистозно-солидом очаге 14 мм левого легкого S5 SUVmax 1.8.^[1]

С учетом неспецифической рентгенологической картины, а также анамнеза, дифференциальная диагностика между метастатическим поражением легких и первичной опухолью вызвала определенные затруднения. 19.12.2024 операция - видеоторакоскопическая атипичная резекция средней доли правого легкого в отделении абдоминальной и торакальной онкологии МОНИКИ.

При морфологическом исследовании материала макроскопически – фрагмент легкого с наличием на разрезе узла диаметром 16 мм с относительно четкими контурами желтовато-сероватого цвета с участками кровоизлияний. При микроскопическом исследовании новообразование представлено клетками веретеновидной формы с вытянутыми ядрами, содержащими конденсированный хроматин, и амфифильной цитоплазмой. Клетки опухоли формируют солидные, альвеолярные структуры и завихрения. При ИГХ исследовании - иммунофенотип нейроэндокринной опухоли. Патологоанатомический диагноз - атипичный карциноид легкого/NET grade 2, pT1b LV0 Pn0 R0.

В феврале 2025 года при повторной КТ ОГК - периферические очаговые образования левого легкого — без существенной динамики по сравнению с предыдущим исследованием.

При повторной госпитализации в отделение абдоминальной и торакальной онкологии МОНКИ, 28.03.2025 операция - видеоторакоскопическая атипичная резекция нижней доли левого легкого. Помимо новообразования в S8 описанного на КТ, в S5 обнаружен участок уплотнения.

При морфологическом исследовании материала S8 - опухоль имела строение, аналогичное описанной выше.

Однако при исследовании S5 сегмента легкого макроскопически паренхима без новообразований. При микроскопическом исследовании - множественные участки гиперплазии нейроэндокринных клеток имеющий характерный гистологический вид. При ИГХ исследовании - нейроэндокринный иммунофенотип. Патологоанатомический диагноз - атипичный карциноид легкого/NET grade 2 (pT1b LV0 Pn0 R0) в сочетании с DIPNESH.

Выводы. Приведен редкий случай сочетания множественных атипичных карциноидов легких, при этом диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток явилась предрасполагающим фактором. Кроме того, стоит отметить, что по рекомендациям WHO 5ed, данные опухоли стоит стадировать как множественное (mpT) поражение, а не диссеминированное, что влияет на определение дальнейшей тактики лечения.

СРАВНИТЕЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК ЭПИФИЗА ГОЛОВНОГО МОЗГА, СОДЕРЖАЩИХ МАРКЕРЫ CD68 И IBA-1

Яковлев В.С., Суфиева Д.А., Коржевский Д.Э.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, 1547053@mail.ru

COMPARATIVE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BRAIN EPIPHYSIS CELLS CONTAINING CD68 AND IBA-1 MARKERS

Yakovlev V.S., Sufieva D.A., Korzhevsky D.E.

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg

Введение. Эпифиз является непарной нейроэндокринной железой. Он расположен в задней части крыши третьего желудочка мозга между передними буграми четверохолмия. Железа покрыта соединительнотканной оболочкой, от которой внутрь отходят

соединительнотканые трабекулы, разделяющие эпифиз на дольки из пинеалоцитов. Эти клетки по мерокриновому типу секреции выделяют гормон мелатонин, принимающий участие в регуляции циркадных ритмов организма и выполняющий антиоксидантную функцию. Кроме пинеалоцитов в эпифизе присутствуют такие иммунные клетки, как макрофаги и микроглия. Оба типа клеток экспрессируют ионизированную кальций-связывающую адаптерную молекулу 1 (Iba-1) и кластер дифференцировки 68 (CD68). При постановке иммуногистохимической (ИГХ) реакции на CD68 или Iba-1 на препаратах трудно отличить макрофаги от клеток активированной микроглии

Цель исследования - представить сравнительную морфологическую характеристику и описание расположения CD68⁺- и Iba⁺-1-клеток в эпифизе крысы.

Материалы и методы. Для проведения исследования были использованы эпифизы половозрелых крыс-самцов линии Wistar в возрасте 3, 11, 18 месяцев (n=11). Головной мозг с эпифизом фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде. Обработку фиксированных тканевых образцов проводили с помощью карусельного гистопроцессора STP-120 (Thermo Fisher Scientific, США), после чего заливали его в парафин и изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Перед обработкой срезы депарафинировали и регидратировали. В качестве первичных реагентов использовали кроличьи поликлональные антитела против Iba-1 (Huabio, Китай) и CD68 (Servicebio, Китай). В качестве вторичных реагентов в обоих случаях использовали набор Rabbit specific HRP/DAB Detection IHC Kit (Abcam, Великобритания). Срезы были подкрашены гематоксилином, альциановым и анилиновым синим. Анализ препаратов осуществляли на световом микроскопе Leica DM750, укомплектованном цифровой фотокамерой ICC50 (Leica Microsystems, Германия). Подсчёт клеток производили в программе ImageJ (<https://imagej.net/>). Статистическую обработку делали в программе GraphPad Prism (<https://www.graphpad.com/>).

Результаты и обсуждение. Продукт ИГХ-реакции на CD68 локализуется преимущественно в эпифизе и в оболочках мозга, в то время как продукт ИГХ реакции на Iba-1 расположен также и в ткани мозга, в которой большинство клеток имеют тонкое веретеновидное или округлое тело и несколько отростков. Непосредственно в эпифизе, клетки, экспрессирующие CD68, находятся в основном в соединительнотканых трабекулах или около сосудов. Эти клетки имеют неправильно округлую или овальную форму с плохо различимыми отростками или без них и содержат в цитоплазме скопления

гранул различного размера. В отростках некоторых клеток идентифицируются сравнительно маленькие гранулы, расположенные в ряд друг за другом. Гранулы свидетельствуют о фагоцитарной активности CD68⁺-клеток, поскольку CD68 (макросиалин) относят к группе белков, ассоциированных с лизосомами. Реже клетки встречаются в дольках эпифиза между пинеалоцитами. Морфология и характер распределения CD68⁺-клеток позволяет отнести их к группе периваскулярных макрофагов. Клетки, продуцирующие Iba-1, наоборот, сравнительно чаще встречаются в дольках между пинеалоцитами, но идентифицируются и в соединительнотканых трабекулах, образуя сеть диффузно расположенных по эпифизу клеток. Их цитоплазма не имеет ярко выраженной зернистости. Клетки имеют сплошное окрашивание с разной степенью интенсивности. Встречаются веретеновидные клетки с отростками, округлые или овальные клетки без отростков и промежуточные формы - неправильно округлые клетки, имеющие от одного до нескольких хорошо различимых отростков разной длины и толщины. Как в случае ИГХ-реакции на CD68, так и в случае ИГХ-реакции на Iba-1 наблюдаются как одиночно расположенные клетки, так и группы клеток, причём группы клеток характерны в основном для соединительнотканых трабекул. Подсчёт клеток в эпифизе и статистический анализ данных с использованием критерия Уилкоксона показал, что в группе препаратов с использованием ИГХ-реакции на Iba-1 больше клеток, чем в группе препаратов этих же случаев при ИГХ-реакции на CD68.

Заключение. Таким образом, полученные статистические данные, отсутствие CD68⁺-клеток в ткани мозга, а также характер и распределение клеток с продуктами CD68 и Iba-1 позволяют утверждать, что в соединительнотканых трабекулах около сосудов расположены в основном макрофаги, в то время как клетки микроглии расположены и в дольках эпифиза, и реже в трабекулах.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда, проект № 24-15-00032, <https://rscf.ru/project/24-15-00032/>

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОАРХИТЕКТониКИ И ЦИТОСКЕЛЕТА МОЗГОВОГО Вещества надпочечников в раннем онтогенезе человека

Отлыга Е.Г., Отлыга Д.А., Савельев С.В.

НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", Москва,

Tsvetkovakatya@mail.ru.

CYTOARCHITECTURE AND CYTOSKELETON OF THE HUMAN ADRENAL MEDULLA IN EARLY ONTOGENY.

Otlyga E.G., Otlyga D.A., Saveliev S.V.

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution

"Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Tsvetkovakatya@mail.ru.

Введение. Надпочечник человека представляет собой комплексный орган, состоящих из коры и мозгового вещества (МВ), происходящих из различных эмбриональных источников. Несмотря на более чем вековую историю изучения МВ надпочечников, эмбриональные исследования на человеческом материале остаются единичными и недостаточно подробными. В нашем исследовании мы описали особенности цитоархитектоники развивающегося МВ надпочечников человека, его связь с окружающими структурами (такими как органы Цукеркандля (ОЦ)), проследили этапы формирования МВ, опираясь на иммуногистохимические (ИГХ) различия клеток МВ и особенности их цитоскелета.

Цель исследования. Определить и описать особенности цитоархитектоники и цитоскелета развивающегося мозгового вещества надпочечников человека.

Материалы и методы. Исследование проводилось на аутопсийном материале 20-ти человеческих плодов и новорождённых возрастами от 8-9 недели постменструального срока (п.м.) до 11-ти дней постнатальной жизни. В работу были взяты один или оба надпочечника с комплексом прилежащих тканей. Материал подвергался стандартной гистологической обработке, парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. На наиболее репрезентативных срезах проводились реакции ИГХ с антителами к тирозингидроксилазе (ТН), допамин-бета-гидроксилазе (DBH), фенилэтаноламин-N-метилтрансферазе (PNMT), betaIII-тубулину. Также выполнялось двойное иммунофлуоресцентное окрашивание с антителами к ТН и виментину (vimentin).

Результаты и обсуждение. На основании морфологических характеристик были выделены крупные (LCs) и мелкие клетки (SCs) в структуре развивающегося МВ надпочечника. Подробные характеристики, динамика количественных изменений LCs и SCs, а также концепция двух субпопуляций (первичных и вторичных) LCs изложены в нашей работе (Otlyga E.G. et al., 2025).

Первичные LCs на ранних стадиях развития (8-12 п.м.) располагались преимущественно мелкими группами или поодиночке между трабекулами коркового вещества надпочечника,

мигрируя из ОЦ. Они были выражено ТН+ДВН+betaIII+, часть этих клеток были vim+. На ранних сроках SCs в составе МВ были единичными, но их количество нарастало к 12 п.м. Они имели менее выраженную реакцию с ТН, ДВН, но выраженную на betaIII-тубулин.

На более поздних сроках (16-22 п.м.) количество SCs было значительно больше. Они формировали крупные конгломераты с вторичными LCs по периферии. LCs были слабо позитивны к betaIII-тубулину, выражено ТН+ДВН+PNMT+, тогда как SCs были слабо позитивны к ТН, ДВН и негативны к PNMT, но выражено betaIII+. Двойное иммунофлуоресцентное окрашивание с ТН и vim выявило, что среди кластеров SCs выраженность окрашивания с vim и количество клеток с колокализацией выше, чем среди LCs.

С 23-ей недели п.м. количество SCs резко уменьшилось, и преобладающим типом клеток стали LCs. LCs были идентичны по ИГХ характеристикам LCs более ранней стадии и сохраняли низкую интенсивность окрашивания на vim. Колокализация ТН и vim наблюдалась в меньшей части этих клеток.

На постнатальных сроках выраженность окрашивания с антителами к vim имела выраженную индивидуальную вариабельность: от слабого окрашивания до выраженного.

Заключение. Наши данные о динамике изменений иммуногистохимических характеристик LCs и SCs позволяют выдвинуть следующие предположения:

1. На ранних сроках первичные LCs, частично дифференцированные по хромаффинному пути (ТН+ДВН+) мигрируют в кору надпочечников из ОЦ.
2. В дальнейшем LCs (как первичные, так и вторичные), продолжая дифференцировку в зрелые хромаффинные клетки, снижают синтез vim, в то время как мелкие клетки (выражено vim+) находятся в процессе миграции в надпочечник вдоль нервов.
3. Несмотря на представления о vim как маркёре эпителиально-мезенхимального перехода, обеспечивающего способность клеток к миграции, его роль этим не ограничивается. Например, в культурах хромаффинных клеток vim участвует в процессе секреции катехоламинов (J. Luis Quintanar, 2000). Также, вероятно его участие в формировании длинных отростков хромаффинных клеток. Обнаруженный нами факт высокого уровня реакции с vim в уже «осевших» немигрирующих клетках МВ на постнатальных сроках подтверждает такую возможность.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО РЕГЕНЕРАТА,
СФОРМИРОВАННОГО ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ
ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

Пресняков Е.В.^{1,2}, Далгатов М.Г.¹, Федосеев Ф.А.¹, Бозо И.Я.^{1,2}, Деев Р.В.^{1,2}

¹ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, Москва, uvpres@gmail.com

²АО «Гистографт», Москва

**MORPHOLOGICAL FEATURES OF BONE REGENERATE FORMED UNDER THE
INFLUENCE OF VARIOUS OSTEOPLASTIC MATERIALS**

Presnyakov E.V.^{1,2}, Dalgatov M.G.¹, Fedoseev F.A.¹, Bozo I.Ya.^{1,2}, Deev R.V.^{1,2}

¹Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, uvpres@gmail.com

²JSC «Histograft», Moscow

Введение. Индукция регенерации костной ткани в очаге повреждения является одной из приоритетных задач, объединяющих усилия исследователей из разных областей медицины. В этой связи разработка остеопластических материалов включает создание биосовместимых матриц из различных источников (аутогенные, аллогенные, ксеногенные или синтетические). В клинической практике для оценки исходов аугментации ключевыми методами считаются осмотр, пальпация и лучевая диагностика. Однако, указанные способы диагностики не позволяют охарактеризовать строение костного регенерата, особенности неоостеогенеза и резорбции гранул остеопластического материала на светооптическом уровне, которые могут быть полезны как для оценки репаративной регенерации в области дефекта, так и для разработки и внедрения в клиническую практику новых костнозамещающих материалов. В связи с этим, целью исследования являлась качественная и количественная характеристика костных регенератов, сформированных у пациентов с дефектами верхней и нижней челюсти после проведенной костной пластики различными остеопластическими изделиями.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 42 биоптатах костной ткани, полученных в результате двухэтапной дентальной имплантации у пациентов через 6 месяцев после костнопластической операции материалами на основе ксеногенного матрикса («Bio-Oss», Швейцария, n=21) и синтетического ген-активированного материала («Гистографт», Россия, n=21). Результаты оценивали посредством гистологического и иммуногистохимического исследований, а также гистоморфометрии. Результаты обрабатывали с помощью языка программирования «R» (R Core team, 2021). Использовали непараметрический критерий Бруннера — Мунцеля для сравнений групп костных регенератов.

Результаты и обсуждение. В ходе гистоморфометрического анализа было выявлено, что доля вновь образованной ретикулофиброзной костной ткани (РФТК) в группе с использованием ген-активированного остеопластического материала составила 10,86%, что статистически значимо

больше ($p = 0,039$), чем в группе с применением ксеногенного матрикса - 4,32%. Также определили, что средняя протяженность границы нерезорбированных гранул с фиброзной тканью (ФТ), РВСТ и РФКТ, а также с пластинчатой костной тканью (ПКТ) различалась между остеопластическими материалами.

Для ксеногенного матрикса ($n = 21$ пациент) она составила: с ФТ 125,3 мкм (95% ДИ: 105,1 – 145,4); с РВСТ 88,6 мкм (95% ДИ: 67,0 – 110,3); с РФКТ 230,3 мкм (95% ДИ: 199,2 – 261,4); с ПКТ 51,2 мкм (95% ДИ: 35,8 – 66,5). Для ген-активированного материала ($n = 21$ пациент) : с ФТ 250,3 мкм (95% ДИ: 216,0 – 284,6); с РВСТ 136,6 мкм (95% ДИ: 112,0 – 161,2); с РФКТ 562,8 мкм (95% ДИ: 511,4 – 614,3); с ПКТ 93,6 мкм (95% ДИ: 66,0 – 121,2).

Группы статистически значимо различались по объёму ФТ ($p < 0,001$), РВСТ ($p < 0,001$) и РФКТ ($p < 0,001$), преобладающим при использовании ген-активированного материала, различия по ПКТ не значимы ($p = 0,166$).

Заключение. Таким образом, при использовании как ген-активированного материала, так и ординарного графта в области дефекта формируется костный регенерат, достаточный для последующей установки дентального имплантата. Однако, наиболее длительные процессы ремоделирования костных трабекул и пролонгированная резорбция костнозамещающих гранул осуществляются при применении ген-активированного материала.

Исследование проведено в рамках государственного задания Министерства науки высшего образования Российской Федерации №1024100700005-8 от 25.10.2024.)

СОДЕРЖАНИЕ

Но мер п/п	Авторы	Название тезисов	Стр.
1	Абу-Салех М.С., Веревкин А.А., Загребаев А.Д.	РЕГЕНЕРАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АЛКАЛОИДА БЕРБЕРИНА НА МОДЕЛИ ОСТЕОАРТРИТА	3
2	Александрова С.А., Соболева А.Г., Лосицкий Г.А., Бальчир Д.В., Сабуров В.О., Арутюнян И.В.	МАРКЕРЫ РАДИОАДАПТАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ В ОТВЕТ НА ОБЛУЧЕНИЕ БЫСТРЫМИ НЕЙТРОНАМИ	5
3	Алексеев Э.К., Шихлярова А.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Нескубина И.В., Трепитаки Л.К.	МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГРЕССИИ МЕЛАНОМЫ B16/F10 МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6 ПОД ВЛИЯНИЕМ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО БЛОКАТОРА EGFR	7
4	Ануркина А.И., Арешидзе Д.А., Козлова М.А., Черников В.П.	МИКРОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПИНЕАЛОЦИТОВ КРЫС ВИСТАР	10
5	Арешидзе Д.А., Гладышев Н.С.	ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ КРЫС	12
6	Артемова Д.А., Ельчанинов А.В.	ВЛИЯНИЕ ВОССТАНОВЛЕННОЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕЛЕЗЕНКИ НА ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ	14
7	Артемьева К.А., Пономаренко Е.А., Низяева Н.В.	ЭФФЕКТИВНОСТЬ А-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ В СОЧЕТАНИИ С ОБОГАЩЕНИЕМ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ И РЕЗОРБЦИИ ЭМБРИОНОВ	16

8	Ахметшина А.А., Степанова И.И., Степанов А.А., Тихонова Н.Б., Кузнецова Е.В., Низяева Н.В., Мнихович М.В.	РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ КАТЕПСИНА G ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙТРОФИЛОВ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ	18
9	Багдасарян А.А., Вишнякова П.А., Киселева В.В., Ельчанинов А.В., Трифанова Е.М., Дунаев А.Г., Миронов А.В., Романова И.В., Фатхудинов Т.Х.	СОВРЕМЕННЫЕ 3D- БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ СКАФФОЛДЫ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	20
10	Багери Екта М., Елизова Н.В., Антонов С.А., Сухоруков В.Н.	РОЛЬ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ СТРЕССА ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В МАКРОФАГАХ	22
11	Бадлаева А.С., Асатурова А.В., Трегубова А.В., Рогожина А.С., Лысова Н.Л.	МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА СЕРОЗНОЙ КАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКОВ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ	24
12	Быкова Д.В., Карягина В.Е., Ельчанинов А.В.	МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕГКИХ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	26
13	Вельц О.В., Баранич Т.И., Воронков Д.Н., Щербак Е.В., Ануфриев П.Л., Сухоруков В.С.	ИЗМЕНЕНИЯ РЕГУЛЯТОРОВ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ В НЕЙРОНАХ КОРКОВЫХ И ЯДЕРНЫХ СТРУКТУР ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА	28
14	Верхова С.С., Никифоров Н.Г., Журавлев А.Д., Маркин А.М., Пудова Е.А.,	ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЛЕРАНТНОСТИ К ЛИПОПОЛИСАХАРИДУ КЛЕТОК СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ	30

	Снежкина А.В., Кудрявцева А.В., Омельченко А.В., Орехов А.Н.		
15	Веселкова А.Ю., Норжилова Э.Э., Лищук С.В., Дубова Е.А.	НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ РЕТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ	33
16	Виноградов А.В., Сазонов С.В.	ВОЗРАСТНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕКЦИИ МУТАЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ, ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ	35
17	Волкова Л.В.	КРИТЕРИИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА	37
18	Воробьёв Р.В., Закурдаев Е.И., Чижиков Н.П.	СЛУЧАЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДОЧНОГО ТИПА, РАЗВИВШЕЙСЯ В ЭНДОМЕТРИАЛЬНОМ ПОЛИПЕ	39
19	Воронцова Е.С., Чэн Ц., Чернова Т.Г., Надеев А.П., Мадонов П.Г., Ершов К.И.	КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ В УСЛОВИЯХ ЛЕЧЕНИЯ КОМБИНАЦИЕЙ СУЛЬФАСАЛАЗИНА И ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗОЙ	40
20	Ганцова Е.А., Вишнякова П.А., Фатхудинов Т.Х., Ельчанинов А.В.	ВЛИЯНИЕ СПЛЕНЭКТОМИИ НА ПОПУЛЯЦИЮ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ СИУСОИДНЫХ КАПИЛЛЯРОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ МЫШИ	43
21	Гитерман А.В., Дубова Е.А., Лищук С.В.	МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУЦИНОЗНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ АППЕНДИКСА	45
22	Гладышев Н.С., Овчинникова А.А., Захаров П.А., Чекмарева И.А., Деев Р.В.	СТРУКТУРНАЯ И УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕТРОГРАДНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО	47

		НЕРВА ПОСЛЕ МИННО-ВЗРЫВНОГО РАНЕНИЯ	
23	Гладышева Н.П., Хованцева У.С., Шишпарёнок А.А., Калмыков В.А., Чакал Д.А., Брешенков Д.Г., Чарчян Э.Р., Маркин А.М.	МИКРОРНК КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ	49
24	Гончарова К.Д., Хованцева У.С., Киселева Д.Г., Чередниченко В.Р., Маркина Ю.В., Маркин А.М.	МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТРАНСФОРМАЦИИ МАКРОФАГОВ В ПЕНИСТЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ	51
25	Грабеклис С.А., Козлова М.А., Ануркина А.И., Черников В.П., Арешидзе Д.А.	ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС ВИСТАР ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ	53
26	Гутырчик Н.А., Кактурский Л.В., Еремина И.З., Ракитина К.А.	ГИСТОМОРФОМЕТРИЯ УШЕК СЕРДЦА ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	55
27	Далгатов М.Г., Пресняков Е.В., Емелин А.М., Гладышев Н.С., Глушков П.С., Шемятовский К.А., Азимов Р.Х., Мельченко Д.С., Деев Р.В.	ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЕВОМ СОСТАВЕ МЕДИАЛЬНОЙ СВЯЗКИ (СВЯЗКИ БЕРРИ) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	57
28	Дерюгин М.И., Могиленских А.С., Мадиярова О.В., Медведев А.А., Сазонов С.В., Демидов С.М.	ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУРАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ЛЮМИНАЛЬНОГО В ПОДТИПА	59
29	Атякшин Д.А., Шишкина В.В., Володькин А.В., Игнатюк М.А., Соболева М.Ю., Алексеева Н.Т., Будневский А.В.,	КОМБИНИРОВАННЫЙ СПОСОБ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК, РЕТИКУЛЯРНЫХ И КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН ПРИ СВЕТОПОЛЬНОЙ МИКРОСКОПИИ	60

	Самойленко Т.В., Антакова Л.Н., Герасимова О.А., Первеева И.М., Филин А.А., Мешкова В.Ю.		
30	Гулимова В.И., Букреева И.Н., Юнеман О.А., Бузмаков А.В., Кривоносов Ю.С., Асадчиков В.Е., Савельев С.В.	ВОЗМОЖНОСТИ РЕНТГЕНОВСКОЙ МИКРОТОМОГРАФИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПОЗВОНОЧНЫХ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ	62
31	Ельчанинов А.В.	РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ У МЫШЕЙ РОДА АСОМЫС	65
32	Емелин А.М., Далгатов М.Г., Сорочану И.П., Ветрова Ю.А., Деев Р.В.	МЕЖДИФФЕРОННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В РЕГЕНЕРАЦИОННОМ ГИСТОГЕНЕЗЕ ТКАНЕЙ ЛЕГКОГО ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19	67
33	Сергеева С.П., Ерофеева Л.М.	ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭКСПРЕССИИ КАСПАЗЫ 3, КАСПАЗЫ 8, P53, FA1M2, FAS В НЕЙРОНАХ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	69
34	Ерофеева Л.М., Мнихович М.В., Дорохович Г.П., Безуглова Т.В.	СТРУКТУРНАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ЧЕЛОВЕКА ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА	71
35	Ершов С.Ю., Живодерников И.В., Гончарова К.Д., Маркин А.М.	ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ ТОКА И МАТЕРИАЛОВ НА МЕЗЕХНИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ	74
36	Вадюхин М.А., Болдырев Д.В., Демяшкин Г.А.	ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА НЕЙРОНОВ НА РАННИХ СРОКАХ ИНФАРКТА КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП	76

37	Закарьяева А.З., Кольчугина З.Е., Захаркин М.А., Костюк Е.И., Арутюнян И.В., Гладышев Н.С.	СВЯЗЬ МЕЖДУ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ МАКРОФАГОВ И ВОЗРАСТОМ ДОНОРОВ	78
38	Затворницкая А.В., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А.	ОСОБЕННОСТИ РЕНИН- АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ЭНДОМЕТРИЯ В УСЛОВИЯХ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МАТКИ	80
39	Золкин А.Г., Галиакберова А.А., Артюхов А.С., Дашинимаев Э.Б.	ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ БИФУРКАЦИИ ТРАЕКТОРИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ НЕЙРАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В КУЛЬТУРЕ IN VITRO	83
40	Золотова Н.А., Силина М.В., Джалилова Д.Ш., Цветков И.С., Макарова О.В.	ВЛИЯНИЕ МИКРОПЛАСТИКА НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО КОЛИТА	85
41	Казакова М.А., Киселева Д.Г., Маркина Ю.В., Маркин А.М.	ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ КАЛЬЦИЕВЫХ ВОЛН В МОНОСЛОЕ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ОТЕКА КЛЕТОК	87
42	Казачков Е.Л., Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А.	ПРОЦЕССЫ ГИПОКСИИ И АПОПТОЗА В ПЛАЦЕНТАХ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ПОСЛЕ COVID-19	89
43	Карягина В.Е., Стальнова Д.С., Ганцова Е.А., Иванов М.Э., Силачев Д.Н., Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х., Сопова Ю.В., Леонова Е.И., Вишнякова П.А.	РОЛЬ КАТЕХОЛ-О- МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ (СОМТ) В ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЧЕРЕПНО- МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ	91

44	Киракосьянц А.Т., Брюханов В.А., Акулова А.С., Благова О.В., Коган Е.А., Сыркин А.Л.	МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ SARS-COV-2- АССОЦИИРОВАННЫХ И НЕАССОЦИИРОВАННЫХ МИОКАРДИТОВ В СТАРЕЮЩЕМ СЕРДЦЕ	93
45	Кириллова М.В., Джалилова Д.Ш., Макарова О.В.	ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ЛЕГКИЕ, ПОЧКИ, ТИМУС, СЕЛЕЗЕНКУ И УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖИВОТНЫХ С РАЗНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ	95
46	Киселева Д.Г., Хованцева У.С., Чердниченко В.Р., Зиганшин Р.Х., Гончарова К.Д., Кириченко Т.В., Маркин А.М.	ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПУЛЛОВ ЛПНП НА СЕКРЕТОМ МАКРОФАГОВ	97
47	Киселева В.В., Цветков И.С., Багдасарян А.А., Карягина В.Е., Карпулевич Е.А., Машкова О., Мирошниченко Е.А., Рябова А., Сентябрева А.В., Ельчанинов А.В., Косырева А.М., Вишнякова П.А., Фатхудинов Т.Х.	МАКРОФАГИ С НОКДАУНОМ ГЕНОВ SCN1B И GSDMD КАК КЛЕТОЧНЫЙ АГЕНТ ПРИ ЛИПОПОЛИСАХАРИД- ИНДУЦИРОВАННОМ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС СИНДРОМЕ	99
48	Колтунов А.А., Киселева Д.Г., Казакова М.А., Гончарова К.Д., Чердниченко В.Р., Хованцева У.С., Маркин А.М.	ВЛИЯНИЕ ЛПНП НА СВОЙСТВА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК EA.HY926 В УСЛОВИЯХ 2D и 3D КУЛЬТИВИРОВАНИЯ	104
49	Конева А.Е., Горюнов К.В., Глушков П.С., Хусанов Ш.С.	РАЗРАБОТКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В БИОМАТЕРИАЛЕ ЩИТОВИДНОЙ	106

		ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧЕННОМ С ПОМОЩЬЮ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ	
50	Красненкова С.Ф., Конторщиков А.С., Мидибер К.Ю., Печникова В.В., Зайратьянц О.В., Михалёва Л.М.	МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ COVID-19 И В ОТДАЛЁННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	107
51	Кривова Ю.С., Прощина А.Е., Савельев С.В.	КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ НЕЙРО-ИНСУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ И ИХ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ЭНДОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА	110
52	Кузнецова Е.В., Сухачева Т.В., Пономаренко Е.А., Ахметшина А.А., Алексанкина В.В.	ПАРАДОКС ГИБЕРНАЦИИ: РЕГРЕССИЯ СЕМЕННИКОВ И СОХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА У СИРИЙСКОГО ХОМЯКА (MESOCRICETUS AURATUS)	112
53	Кульбицкий Б.Н., Федулова М.В., Джувалыков П.Г., Киреева Е.А.	ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРИ ВЗРЫВНОЙ ТРАВМЕ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ	115
54	Лапшина О.А.	ДИНАМИКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК ЭПИТЕИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЩЕЙ КИШКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ИМПУЛЬСОВ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ	117
55	Лимаев И.С., Гладышев Н.С., Сорочану И., Деев Р.В.	ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ МЫШЕЙ ЛИНИИ VLA/J В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	119
56	Лосицкий Г.А., Соболева А.Г., Александрова С.А.,	РОЛЬ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В РЕАЛИЗАЦИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ	121

	Бальчир Д.В., Арутюнян И.В.	ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА	
57	Масалимова Д.Н., Михалева Л.М., Оразов М.Р., Михалев С.А., Печникова В.В., Парфенова О.А.	СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОВАРИАЛЬНО- ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	123
58	Маслѐнкина К.С., Бирюков А.Е., Михалева Л.М.	ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВОДА В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА	125
59	Махмутова В.И., Буйчук Ю.П.	ЯИЧНИКОВАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	127
60	Махукова Н.А., Дзюба Г.С., Гиря О.В., Фаттахов А.Р.	НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ИСХОД У МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНИ С ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫМ ТРАНСФУЗИОННЫМ СИНДРОМОМ	130
61	Мидибер К.Ю., Шахпазян Н.К., Пучкова М.А., Козлова М.А., Гладышев Н.С., Бучака А.С., Михалева Л.М.	КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ	132
62	Аксенова М.Г., Степанова И.И., Тихонова Н.Б.	АНОМАЛЬНЫЙ РОСТ ПЛАЦЕНТЫ: РОДИТЕЛЬСКОЕ АЛЛЕЛЬ- СПЕЦИФИЧЕСКОЕ МЕТИЛИРОВАНИЕ ЛОКУСА –23NphI (rs689) ГЕНА ИНСУЛИНА ЧЕЛОВЕКА	134
63	Митрелис Р.Ю., Вандышева Р.А., Михалева Л.М.	АНАЛИЗ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ МАТКИ ПРИ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА	136
64	Мишнев О.Д., Кактурский Л.В.	РОЛЬ И МЕСТО АУТОПСИЙ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ	138

65	Иванова В.В., Серебрякова О.Н., Долбня А.Д., Мильто И.В.	МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЁННЫХ ЖИВОТНЫХ	144
66	Лозина М.В., Ширипенко И.А., Малыгин Б.В., Громов П.О., Миронова А.С., Конак М.А., Ступнович Д.В., Беширова Э.Т., Безуглова Т.В., Мнихович М.В.	МЕТОДИКА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПОЛНОРАЗМЕРНЫХ КОРРОЗИОННЫХ СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ ЦЕЛЫХ ОРГАНИЗМОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ	145
67	Моисеенко Т.И., Непомнящая Е.М., Ульянова Е.П., Франциянц Е.М., Адамян М.Л.	НЕКОТОРЫЕ МОРФОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ	147
68	Мотылев Е.Н., Маслénкина К.С., Михалева Л.М.	МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БИОПТАТОВ ПИЩЕВОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ ШКАЛЫ EoENSS В ДИАГНОСТИКЕ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА	149
69	Науменко М.С., Маслénкина К.С., Михалева Л.М.	ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ПРЕДИКТИВНЫХ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ДИСПЛАЗИИ И РАКЕ ПИЩЕВОДА	151
70	Окулова К.М., Баранич Т.И., Воронков Д.Н., Сухоруков В.С.	ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ В ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНАХ МОТОРНОЙ КОРЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТАРЕНИИ	153
71	Осипова А.А., Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Логинов В.И., Бурдённый А.М., Кушлинский Н.Е., Брага Э.А.	МЕТИЛИРОВАНИЕ ГЕНОВ МИКРОРНК И ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I-II СТАДИЙ	155
72	Павлов К.А., Дубова Е.А., Шехтер М.А., Егоров В.И.	ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ОТВЕТА ПРОТОВОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА	157

		НЕОАДЪЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ	
73	Петрова Е.С., Колос Е.А.	ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА ИММУННЫЕ КЛЕТКИ ПОВРЕЖДЕННОГО НЕРВА КРЫСЫ	160
74	Полоз Т.Л., Титов С.Е., Анищенко В.В., Веряскина Ю.А., Куликов В.Г.	МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МАТЕРИАЛА БРАШ-БИОПСИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПИЩЕВОДА БАРРЕТА	162
75	Потапов А.Л., Логинова М.М., Елагин В.В., Кузнецова И.А., Сироткина М.А., Гладкова Н.Д., Раденска-Лоповок С.Г.	ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ И СОСТАВА КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН ПРИ ВАРИАНТАХ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ	164
76	Потапов А.Л., Спащанский Р.С., Казаков А.А., Шепелева А.А., Бугрова М.Л., Раденска-Лоповок С.Г., Дружкова И.Н.	ПРЕДИКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СТРУКТУР «КЛЕТКА-В-КЛЕТКЕ» ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ	166
77	Рогожина А.С., Бадлаева А.С., Трегубова А.В., Асатурова А.В.	АГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ ПРИЗНАКОВ, ХАРАКТЕРНЫХ ДЛЯ ЛЕЙОМИОМЫ С ДЕФИЦИТОМ ФУМАРАЗЫ	169
78	Родионов В.Э., Ничипоров А.И., Чернов И.А., Кириллов Ю.А.	МНОГОМЕРНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛОДА И ПЛАЦЕНТЫ	171
79	Савельев С.В., Гулимова В.И., Прощина А.Е., Отлыга Д.А., Сонин Г.А.	РАННЯЯ НЕЙРУЛЯЦИЯ ЧЕЛОВЕКА	173
80	Садыхов Н.К., Шахпазян Н.К.	СЕКРЕЦИЯ IL-1В МАКРОФАГАМИ, ПОЛУЧЕННЫМИ ИЗ МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА	176

81	Серебрякова О.Н., Иванова В.В., Долбня А.Д., Сабилова И.С., Мильто И.В.	РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛЛАГЕНОВЫХ И ЭЛАСТИЧЕСКИХ ВОЛОКОН В СТЕНКЕ АОРТЫ КРЫС	178
82	Сетдикова Г.Р., Вербовский А.Н.	МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЛОВУШКИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ЛАТЕРАЛЬНО- РАСПРОСТРАНЯЮЩИХСЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПОДСЛИЗИСТЫХ ДИСЕКЦИЙ	180
83	Силаков К.А., Бобров М.А., Демяшкин Г.А., Атякшин Д.А.	РОЛЬ CD68- И CD163-МАКРОФАГОВ В МИКРООКРУЖЕНИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ	182
84	Скворцова К.А., Романенко А.С., Воронков Д.Н., Ставровская А.В., Глинкина В.В., Харламов Д.А., Сухоруков В.С.	ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ДЕЛЕНИЯ В ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНАХ КОРЫ И ГИППОКАМПА ПОД ДЕЙСТВИЕМ MDIVI-1	184
85	Слепов Ю.К., Фролова М.Е., Емелин А.М., Чернов А.С., Минаков А.Н., Родионов М.В., Телегин Г.Б., Деев Р.В., Габибов А.Г., Исаев А.А.	РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СПИННОГО МОЗГА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ, КОДИРУЮЩИХ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	186
86	Сорочану И., Яковлев И.А., Лимаев И.С., Остров В.Ф., Бондаренко А.А., Исаев А.А., Деев Р.В.	РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕННО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОНСТРУКЦИИ НА ОСНОВЕ AAV ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ FKRP-АССОЦИИРОВАННОЙ МИОПАТИИ	189
87	Сураев Д.Э.	ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ.	191
88	Сухачева Т.В., Пеняева Е.В., Соборов М.А., Пацаев Т.Д., Деев Р.В., Гарманов С.В.,	ОРГАНИЗАЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО КАРКАСА МЕДИИ ВОСХОДЯЩЕЙ	193

	Кокоев М.Б., Мироненко В.А., Серов Р.А.	АОРТЫ ПРИ ЕЕ АНЕВРИЗМЕ	
89	Кузнецова Е.В., Брагина Е.Е., Сухачева Т.В., Пономаренко Е.А., Ахметшина А.А.	УЛЬТРАСТРУКТУРА РЕГРЕССИИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА ПРИ ПОДГОТОВКЕ К СПЯЧКЕ У САМЦОВ СИРИЙСКОГО ХОМЯКА (MESOCRICETUS AURATUS)	196
90	Тебенькова А.А., Гюева З.В.	СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ АМИЛОИДОЗА.	198
91	Толкачев Я.Д., Дербичев М-Б.И., Мурзин Т.Р., Аругюнян И.В., Гладышев Н.С.	ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА ДОНОРОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ НА СКОРОСТЬ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАНЫ МОНОСЛОЯ КЕРАТИНОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА IN VITRO	200
92	Халифаева З.З., Михалева Л.М.	МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ	202
93	Халифаева З.З., Михалева Л.М.	ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВОСПАЛЕНИЕМ ПРИДАТКОВ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ	205
94	Харламова А.С., Прошина А.Е., Годовалова О.С., Кривова Ю.С., Савельев С.В.	ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПОПУЛЯЦИИ S100+ КЛЕТОК В РАЗВИВАЮЩЕМСЯ НЕОКОРТЕКСЕ ЧЕЛОВЕКА	207
95	Хованцева У.С., Киселева Д.Г., Чердниченко В.Р., Гончарова К.Д., Брешенков Д.Г., Маркина Ю.В., Зиганшин Р.Х., Чарчян Э.Р.,	АКТИВАЦИЯ КОМПЛЕМЕНТ- ОПОСРЕДОВАННОГО ФАГОЦИТАЗА В ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ АОРТЫ ЧЕЛОВЕК КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АНЕВРИЗМ	210

	Маркин А.М.		
96	Хомякова Т.И., Диатроптова М.В., Гринь О.О., Мхитаров В.А., Пономаренко Е.А.	ОЦЕНКА УРОВНЯ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА К ИНТЕРЛЕЙКИНУ IL-17A В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМОЙ АОРТЫ ДО И В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ОПЕРАЦИИ	212
97	Чекмарева И.А., Пасхалова Ю.С., Митиш В.А., Хамидулин Г.В., Паклина О.В., Эмаимо Джон Атим	МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФАГОВОЙ ТЕРАПИИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНЫМИ РАНАМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ЛОКАЛИЗАЦИИ	214
98	Чередниченко В.Р., Киселева Д.Г., Хованцева У.С., Гончарова К.Д., Маркин А.М.	МНОГОЯДЕРНЫЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ: ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА	217
99	Чупятова Е.А., Чепикова В.Е.	КОЛОРЕКТАЛЬНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОСЛЕ ЭНДСКОПИЧЕСКОЙ ПОДСЛИЗИСТОЙ ДИССЕКЦИИ В АСПЕКТЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ СТЕНКИ СЛЕПОЙ КИШКИ	219
100	Чурилов А.А., Керимов Т.З., Островский Д.С., Хубецова М.Х., Владимирова А.О., Борзенков С.А.	АНАЛИЗ СПОСОБОВ ДЕПИГМЕНТАЦИИ НАТИВНОГО РЕТИНАЛЬНОГО ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ И 3D СФЕРОИДОВ РЕТИНАЛЬНОГО ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ ЧЕЛОВЕКА	221
101	Чурилова Е.Г., Пачуашвили Н.В., Урсова Л.С.	КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ	224
102	Шалатова М.А., Юсупова А.А., Алябьев Ф.В., Алябьева Е.Ф., Максимова А.Е.,	ВАРИАНТЫ ПАТОМОРФОЛОГИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ СМЕРТИ ОТ ОНКОЛОГИИ	226

	Плахотников А.В., Слезкин М.И., Хорошкина Н.И.		
103	Шахина М.Ю.	СИНДРОМ ТРИПЛОИДИИ (НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ)	228
104	Шахпазян Н.К., Мидибер К.Ю., Садыхов Н.К., Бучака А.С., Михалева Л.М.	СВЯЗЬ МИКРОБИОТЫ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ С КЛИНИКО- МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА	231
105	Швальб А.П.	ИНТРАВИТАЛЬНАЯ ТАНАТОЛОГИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О СМЕРТИ	233
106	Штемплевская Е.В., Чернов И.А., Макарцева Л.А., Авдалян А.М., Ничипоров А.И., Сиповский В.Г., Кириллов Ю.А.	МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОМАФФИНОЦИТОВ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ОСВЕЩЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	235
107	Щербаков П.А., Закурдаев Е.И., Лозина М.В., Ковылина М.В.	СИНОАЗАЛЬНАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА КИШЕЧНОГО ТИПА И ТРУДНОСТИ ЕЕ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ	238
108	Юсупова А.А., Шалатова М.А., Алябьев Ф.В., Плахотников А.В., Слезкин М.И., Хорошкина Н.И.	АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ МАССЫ КОРКОВОГО И МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ	239
109	Яковенко И.П., Тюрина В.М.	СЛУЧАЙ МНОЖЕСТВЕННЫХ АТИПИЧНЫХ КАРЦИНОИДОВ ЛЕГКОГО, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДИФFUЗНОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК	241

		(DIPNECH)	
110	Яковлев В.С., Суфиева Д.А., Коржевский Д.Э.	СРАВНИТЕЛЬНО- МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК ЭПИФИЗА ГОЛОВНОГО МОЗГА, СОДЕРЖАЩИХ МАРКЕРЫ CD68 И IBA- 1	243
111	Отлыга Е.Г., Отлыга Д.А., Савельев С.В.	ОСОБЕННОСТИ ЦИТОАРХИТЕКТониКИ И ЦИТОСКЕЛЕТА МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА	246
112	Пресняков Е.В., Далгатов М.Г., Федосеев Ф.А., Бозо И.Я., Деев Р.В.1	МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО РЕГЕНЕРАТА, СФОРМИРОВАННОГО ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ	248
	СОДЕРЖАНИЕ		250

Сборник научных трудов

**Всероссийской научной конференции
«Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии»**

Научно-исследовательский институт морфологии человека
имени академика А.П. Авцына
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
имени академика Б.В. Петровского»

Издательство ООО «Группа МДВ»

Подписано в печать 24.10.2025 Формат 60x90/8

Бумага офсетная. Усл. печ. л. 29.5

Тираж 500 экз