С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССАМБЛЕЯ ПАТОЛОГОВ и ГИСТОТЕХНОЛОГОВ

ОТ МОРФОЛОГИИ К МОЛЕКУЛЯРНО ОРИЕНТИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКЕ С ВНЕДРЕНИЕМ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛАБОРАТОРНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

НАУЧНЫЕ ТЕЗИСЫ

5-6 ИЮНЯ 2026
МОСКВА

КОНГРЕСС-ЦЕНТР
СЕЧЕНОВСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА
ТРУБЕЦКАЯ УЛ., 8

СОДЕРЖАНИЕ

- **МАТЕРИАЛЫ VII СЪЕЗДА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПАТОЛОГОАНАТОМОВ И IV КОНГРЕССА АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ГИСТОТЕХНОЛОГИИ 6**
- Алферова В.В. и соавторы «Использование метода проблемно-ориентированного обучения при преподавании дисциплины» 6
- Аржанова А.А. и соавторы «Полуколичественная оценка ряда морфологических признаков в ткани печени у 55 пациентов, умерших от COVID-19 в 2020 году» 7
- Аржанова А.А. и соавторы «Оценка состояния кожных покровов после лечения ожоговой раны на экспериментальной модели с использованием методов цифровой морфометрии» 9
- Агафонникова А.А. и соавторы «Дифференциально-диагностические критерии оценки раннего и позднего периода склероатрофического лихена» 10
- Артемьева К.А. и соавторы «Комплексный анализ маркеров системного воспаления и плацентарных белков в патогенезе преэклампсии: результаты корреляционного и кластерного моделирования» 11
- Бобровских А.М. и соавторы. «Интеграция дракон-алгоритмизации и ИИ-анализа в преподавании патологической анатомии: экосистемный подход» 13
- Бадлаева А.С. и соавторы «Взаимосвязь между стромальной десмоплазией и экспрессией прогестероновых рецепторов при стратификации риска рецидива у больных с серозной карциномой яичника низкой степени злокачественности» 14
- Берестова А.В. и соавторы «Электронная образовательная среда в преподавании патологической анатомии» 15
- Букша М.С. и соавторы «Гетерогенность и локализация третичных лимфоидных структур при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы» 16
- Борискин Н.В. и соавторы «Клинико-морфологическая характеристика ВЭБ-ассоциированной классической лимфомы ходжкина» 18
- Берлович М.С. и соавторы «Иммуноморфологические особенности агрессивных нейроэндокринных опухолей гипофиза: от прогностических маркеров к терапевтическим мишеням» 19
- Воронцова Е.С. и соавторы «Пролиферативная активность эпителиоцитов желез толстой кишки при экспериментальном язвенном колите и применении комбинации сульфасалазина и иммобилизированной гиалуронидазы» 21
- Галичина В.А. «Сравнительная характеристика изменений в лёгких у детей и взрослых при COVID-19» 23
- Головнов Н.Е. и соавторы «Онкологическая коморбидность при ВИЧ-инфекции в Волгоградской области, клинико-морфологические аспекты» 24
- Габараев С.Э. «Морфологическая характеристика сосудистого русла ворсин хориона при ожирении у беременных» 25
- Годовалова О.С. и соавторы «Субвентрикулярная зона неокортекса человека при односторонней корковой мальформации» 27
- Грозов Р.В. и соавторы «Развитие в рецидиве богатой лимфоцитами классической лимфомы ходжкина у женщины старческого возраста после восьмилетней ремиссии ДВКЛ. Клинический случай» 28
- Гутырчик Н.А. и соавторы «Гистопатология и ультраструктура миокарда межжелудочковой перегородки при гипертрофической кардиомиопатии на операционном материале» 29
- Демура Т.А. и соавторы «Использование новых цифровых решений для преподавания патологической анатомии в институте клинической морфологии и цифровой патологии на примере платформы "архитектоника"» 31
- Дунаева Е.Р. и соавторы «Экспрессия молекулы клеточной адгезии у пациентов с грибовидным микозом» 32
- Дъячук Е.Е. и соавторы «Особенности клеточного микроокружения первичных лимфом центральной нервной системы» 33
- Дуб А.А. и соавторы «Сравнительный анализ экспрессии альфа-синуклеина в тканях среднего мозга у пациентов с болезнью паркинсона и без болезни паркинсона» 34
- Даурова М.А. и соавторы «Мультимодальная оценка биологического потенциала феохромоцитомы/параганглиомы с использованием искусственного интеллекта» 36
- Евсеев А.Н. «Патоморфологические изменения в легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом» 38
- Ермакова А.А. и соавторы «Сравнительная морфологическая характеристика туберкулезного воспаления при различных профилях лекарственной устойчивости» 39

- Ерохина А.А. и соавторы «Сложный диагноз. Нодальные Т-клеточные лимфомы» 40
- Ерофеева Л.М. и соавторы «Патоморфология тимуса при моделировании лучевого повреждения на фоне иммобилизационного стресса» 42
- Жижина О.Г. и соавторы «Иммунногистохимическая оценка микросателлитной нестабильности опухолевых клеток при нодулярном склерозе классической лимфомы ходжкина» 44
- Зайратьянц О.В. и соавторы «Пищевод барретта: дефиниции и правила патологоанатомической диагностики» 45
- Загвозкина Д.О. и соавторы «Иммуногистохимическая оценка регуляции метаболизма липидов в гемопоэзе при различных вариантах опухолевого поражения костного мозга» 46
- Карпов М.А. и соавторы «Функциональное состояние клеток купфера при экспериментальной меланоме в условиях применения препаратов, модулирующих аутофагию» 49
- Казачков Е.Л. и соавторы «Структурная диагностика поражений шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией: аргументы в пользу двойного иммуногистохимического окрашивани» 50
- Калашникова С.А. и соавторы «Морфологические особенности поражения лимфатических узлов при COVID-19» 52
- Карпов М.А. и соавторы «Роль активированных клеток купфера в формировании посттоксического цирроза печени и при воздействии окисленного декстрана в эксперименте» 53
- Калекулина О.В. и соавторы «Сосудистая архитектоника плаценты при преэклампсии» 55
- Казачков Е.Л. и соавторы «Роль некодирующих РНК в регуляции состояния эндометриально-миометриального соединения при аденомиозе» 56
- Казачков Е.Л. и соавторы «Патология эндометрия: новые перспективы в привычных условиях» 58
- Коган Е.А. и соавторы «Эффективность фотодинамической терапии синтетическими бактериохлоринами с элиминацией раковых стволовых клеток в клеточных культурах глиобластомы человека» 59
- Косумова Х.С. и соавторы «Поражение костного мозга при неходжкинских экстранодальных лимфомах» 61
- Коган Е.А. и соавторы «Иерархии раковых стволовых клеток в различных клеточных культурах опухолей» 62
- Кошлич К.А. и соавторы «Опыт создания цифрового музея макропрепаратов» 64
- Куликов С.В. и соавторы «Патоморфологическая оценка модифицированной методики моделирования полиорганной патологии, спровоцированной комплексом противотуберкулезных средств первого ряда» 65
- Куликов С.В. и соавторы «Возможности электронного учебно-методического комплекса "виртуальная патология для будущих врачей" в изучении патологической анатомии» 66
- Колобов А.В. и соавторы «Патогенетическая роль вирусных инфекций в формировании плацентарной недостаточности и развитии преэклампсии» 67
- Кичигина О.Н. и соавторы «Опыт использования цифровой платформы при преподавании патологической анатомии в институте клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета» 69
- Кичигина О.Н. Морфологические и иммуногистохимические особенности поражения легких у пациентов, перенесших COVID-19» 70
- Лобанова Д.А. и соавторы «Морфологические особенности динамики репаративной регенерации в печени при гранулематозном воспалении у мышей, перенесших внутриутробную гипоксию» 73
- Майбородин И.В. и соавторы «К вопросу оценки васкуляризации ткани» 75
- Могиленских А.С. и соавторы «Экспрессия маркера HER2 в первичных клеточных культурах, полученных из образцов люминального А подтипа» 76
- Мудрак Д.А. и соавторы «Алгоритм составления морфометрической таблицы на примере исследования массы тимуса» 77
- Маслякова Г.Н. и соавторы «Морфологические критерии гиперплазированного тимуса» 79
- Малушкова М.Е. и соавторы «Прогностическая роль наличия очагов некроза в аденокарциномах легкого размером менее 3 см» 80
- Мыльников А.М. и соавторы «Особенности первично-множественного рака почки и предстательной железы» 82
- Мидибер К.Ю. и соавторы «Эпителиальные опухолевые образования толстой кишки у пациентов с ВИЧ-инфекцией» 84
- Махукова Н.А. и соавторы «Исходы фето-фетального трансфузионного синдрома после лазерной коагуляции анастомозов плаценты» 85
- Мнихович М.В. и соавторы «Двухэтапный алгоритм гистологической оценки феномена интраваскулярной

инвазии при прогнозировании риска прогрессирования роста опухоли при раке молочной железы» 87
- Мнихович М.В. и соавторы «Периневральная инвазия злокачественных опухолей: экспериментальная модель индукции у крыс линии Wistar» 88
- Мнихович М.В. и соавторы «Современные подходы к морфологической оценке тромботической окклюзии сосудов: возможности модифицированного метода распилов по Н.И. Пирогову» 89
- Мнихович М.В. и соавторы «Интеграция классических методов препарирования и современных технологий консервации и визуализации в свете коллекций патологоанатомических препаратов» 90
- Надеев А.П. «Ятрогенная патология при материнской смертности: причины и нозологический профиль» 92
- Надеев А.П. и соавторы «Этиологическая и патоморфологическая характеристика плаценты при доношенной беременности и в условиях инфекционного поражения» 93
- Низяева Н.В. «Плацента как биоресурс: морфологические, молекулярно-генетические исследования, клеточные технологии и стандартизация работы с материалом» 95
- Низяева Н.В. и соавторы «Патогенетические механизмы и принципы морфологической диагностики при аномальном прикреплении плаценты» 96
- Паньшин Н.Г. и соавторы «Современные инструменты в преподавании патологической анатомии» 98
- Пашовкина О.В. и соавторы «Незидиобластоз. Клинический случай из практики» 99
- Пономарев А.Б. и соавторы «Экспрессия белков коронавируса SARS-COV2 и патоморфологические изменения почек пациентов, умерших от COVID-19» 100
- Петров С.В. и соавторы «EBV-позитивная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома: морфология, иммуногистохимия и диагностические ловушки» 101
- Полякова Л.В. и соавторы «Оценка риска развития новообразований щитовидной железы при сочетанной соматической патологии» 102
- Печникова Т.А. и соавторы «Патоформология щитовидной железы при остром перитоните» 103
- Пирогова Э.Н. и соавторы «Лимфопролиферативные заболевания с поражением молочных желез. Случай из практики» 104
- Петров Д.И. «Клинические особенности течения DNCB-индуцированного атопического дерматита у мышей BALB/C при экспериментальном изучении антоцианов EPILOBIUM ANGUSTIFOLIUM L.» 105
- Петров Д.И. и соавторы «Сравнительные особенности гистологического процесса кожи и почки в рутинном формалин-парафиновом протоколе» 106
- Пачуашвили Н.В. и соавторы «Молекулярногенетическая характеристика пограничных опухолей щитовидной железы» 108
- Романовская А.Д. и соавторы «Эффективность фотодинамической терапии поликатионными фталоцианинами с элиминацией раковых стволовых клеток в клеточной культуре аденокарциномы легкого человека» 109
- Сазонов С.В. «Инновации и возможные образовательные модели вузовского преподавания морфологических дисциплин при цифровизации образовательного процесса» 111
- Суханов С.В. и соавторы «Ретроспективный анализ злокачественных опухолей слюнных желез в Удмуртии» 112
- Сидоров И.В. «Трудности дифференциальной диагностики ALK-позитивного гистиоцитоза у детей: ретроспективный анализ серии случаев» 113
- Стрибуль П.А. и соавторы «Морфометрическая оценка пункционных биоптатов печени при первичном билиарном холангите» 114
- Сертаков И.А. и соавторы «Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита в воронежской области по данным БУЗ ВО ВОПАБ за 2021-2025 гг.» 115
- Тараканова А.В. и соавторы «Роль морфологического исследования трепанобиоптата костного мозга при цитопениях у детей» 118
- Тонконог Д.В. «Характер изменений в прямой кишке при сочетании болезни гиршпрунга с вирусом эпштейна-барр» 118
- Траль Т.Г. и соавторы «Морфологическое исследование абортивного материала ранних сроков беременности при использовании медикаментозного способа опорожнения полости матки» 119
- Трацевская Ж.В. и соавторы «Дифференциальная диагностика миелоидных неоплазий. В каких случаях необходимо мнение патологоанатома?» 121
- Тихомирова А.С. и соавторы «Мальформация сосудов матки при беременности с массивным кровотечением» 122
- Тихонова Н.Б. и соавторы «Моделирование осложнений беременности, связанных с рубцом после кесарева сечения: возможности и ограничения» 123
- Туманова У.Н. и соавторы «Патология почек при сепсисе» 125

- Туманова У.Н. и соавторы «Посмертная компьютерно-томографическая ангиография в перинатологии» 127
- Тутынина А.А. и соавторы «Связь относительного количества MDM2-экспрессирующих опухолевых клеток с показателями прогноза при диффузной В-крупноклеточной лимфоме» 128
- Тертычный А.С. и соавторы «Может ли патологоанатом поставить диагноз ВЗК?» 129
- Тебенькова А.А. и соавторы «Морфологические основы оптимизации биопсийной диагностики системного амилоидоза в желудочно-кишечном тракте» 130
- Тараканова А.В. и соавторы «Роль морфологического исследования трепанобиоптата костного мозга при цитопениях у детей» 132
- Тетерина Е.Д. и соавторы «Возможности применения цифровых технологий в диагностике воспалительных заболеваний слюнной железы на примере синдрома шегрена» 132
- Угодникова П.И. и соавторы «Внутрисосудистые в-клеточные лимфомы: вариабельность морфологических форм, анализ двух клинических наблюдений» 134
- Федотова Е.П. и соавторы «АНЦА-ассоциированный васкулит с гломерулонефритом у детей» 137
- Филин А.А. и соавторы «Морфометрические особенности экспрессии десмина в колоректальных карциномах» 138
- Фомина Н.В. и соавторы «Редкий случай кератинизирующей плоскоклеточной карциномы ротоглотки, ассоциированной с вирусом папилломы человека» 139
- Хоржевский В.А. и соавторы «Спектр KSHV/HHV8-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний. Простые сложности» 142
- Харламова А.С. и соавторы «Популяции S100+ клеток дорсального и вентрального происхождения в развивающемся неокортексе человека» 143
- Чепелев А.С. и соавторы «Морфологичекское исследование фиброэластоза эндокарда при синдроме гипоплазии левых отделов сердца» 146
- Чеботарев Д.И. и соавторы «Экспрессия CD30 в различных вариантах атипии тучных клеток при системном мастоцитозе» 147
- Чернов А.Н. и соавторы «Пути улучшения прижизненной диагностики амилоидоза» 148
- Чижовская А.В. и соавторы «Микрорнк как биомаркеры задержки роста плода: современные представления» 149
- Чупятова Е.А. и соавторы «Морфологические «маски» системного мастоцитоза в трепанобиоптатах костного мозга» 150
- Швальб А.П. «Интравитальная танатология как раздел системной медицины» 153
- Шацких А.В. и соавторы «Особенности гистологического исследования ретинобластомы: энуклеации, эндорезекции» 154
- Шахпазян Н.К. и соавторы «Молекулярно-генетические маркеры колоректального рака — настоящее время и перспективы» 156
- Шурыгина Е.И. и соавторы «Оценка опухолевого микроокружения при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме» 157
- Щеголев А.И. и соавторы «Роль плаценты в вертикальной передаче вирусных инфекций» 160
- Щелокова Е.Е. и соавторы «Персистенция NUCLEOCAPSIDE и SPIKE белков вируса SARS-CoV2 в раковых стволовых клетках аденокарциномы легкого у пациентов, перенесших COVID-19» 161
- Яшин С.С. и соавторы «Иммуногистохимические критерии оценки процессов пролиферации и апоптоза в слизистой оболочке желудка при портальной гипертензии» 163
- **I КОНГРЕСС ВЕТЕРИНАРНЫХ ПАТОЛОГОАНАТОМОВ 164**
- Даут А.В. и соавторы «Морфологическая реакция кишечной стенки на паразитарную инвазию у промысловых животных» 164
- Карамушкина С.В. и соавторы «Спектр нейроэктодермальных опухолей у мелких домашних животных: клинико-морфологическая характеристика трёх гистогенетических групп» 165
- Кондакова Л.И. «Гистологические и иммуногистохимические изменения пинеалоцитов на фоне темновой депривации» 167
- Корч М.А. «Гистохимическая характеристика селезенки косули сибирской (capreolus pygargus) при сочетанной паразитарной нагрузке: выявление паттернов» 168
- Корч М.А. и соавторы «Структурная перестройка селезенки косули сибирской (capreolus pygargus) при хронической паразитарной нагрузке» 169
- Макаренко Е.С. и соавторы «Сравнение классификаций типов плоскоклеточной карциномы ротовой полости у человека и мелких домашних животных» 170
- Саранцева Е.С. «Морфологическая гетерогенность воспалительных поражений слизистой оболочки полости рта кошек: возможности цитологической оценки» 171

* Красненкова С.Ф. и соавторы «Патологическая Анатомия Covid-19-Ассоциированного поражения печени и постковидного гепатобилиарного синдрома».... 141

МАТЕРИАЛЫ VII СЪЕЗДА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПАТОЛОГОАНАТОМОВ И IV КОНГРЕССА АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ГИСТОТЕХНОЛОГИИ

А

Алферова В.В., Мамедова А.Д., Гамалия К.В.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ПРОБЛЕМНО-ОРИЕНТИРОВАННОГО ОБУЧЕНИЯ ПРИ ПРЕПОДАВАНИИ ДИСЦИПЛИНЫ

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Понятие и принципы проблемно-ориентированного обучения (ПОО)

ПОО — педагогический подход, при котором студенты анализируют и решают ситуационные задачи, что способствует развитию клинического мышления. В отличие от традиционного обучения, где преподаватель — основной источник информации, при ПОО студент занимает активную позицию.

Основные принципы метода

- Принцип проблемности — учебный процесс строится вокруг реальной клинической проблемы.
- Принцип самостоятельности — студенты сами определяют и приобретают необходимые знания.
- Принцип коллаборации — работа в малых группах развивает навыки командной работы.
- Принцип рефлексии анализ результатов и процесса учебной деятельности.

Студенты анализируют конкретные случаи, описания макро- и микропрепаратов, протоколы вскрытий.

Преимущества метода ПОО в преподавании патологической анатомии

- Во-первых, ПОО способствует глубокому осмысленному усвоению материала: студент понимает патогенетическую взаимосвязь изменений.
- Во-вторых, метод развивает клиническое мышление — студент учится устанавливать связь между морфологическими изменениями и клиническими проявлениями.
- В-третьих, ПОО формирует навыки работы с информацией: поиск, анализ и оценка научных источников, что необходимо для непрерывного профессионального образования врача.

Пример применения метода ПОО при изучении патологической анатомии

Пример. Изучение темы «Пневмония». Традиционно студенты изучают классификацию и морфологию пневмоний по учебнику. При ПОО преподаватель предлагает ситуацию: пациент 68 лет с высокой температурой, кашлем с ржавой мокротой, болями в грудной клетке. Рентген — затемнение в нижней доле правого лёгкого. На вскрытии — участки уплотнения серо-красного цвета, микроскопически — альвеолы, заполненные фибрином и нейтрофилами. Вопросы для студентов: наиболее вероятный диагноз, стадия морфологических изменений, механизм развития, возможные осложнения. Студенты выявляют пробелы в знаниях и работают с литературой.

Организация учебного процесса на основе метода ПОО

- Первый этап: преподаватель представляет клинико-морфологический случай (анамнез, клиника, лабораторные и инструментальные данные, описание препаратов). Студенты формулируют вопросы.
- Второй этап: группы по 5–7 человек работают с литературой, атласами, статьями, формируют гипотезы. Преподаватель — куратор, задаёт наводящие вопросы.
- Третий этап: группы представляют решения, обосновывают диагноз, обсуждают патогенез и клинические последствия. Завершается общая дискуссия и подведение итогов.

Внедрение новых технологий обучения в нашем ВУЗе

Школа мастерства в ВолгГМУ — дополнительные образовательные программы для углублённого изучения дисциплин и развития профессиональных навыков. Они дополняют базовую программу, помогают отработать навыки, необходимые врачу. Студенты активно участвуют в этом дополнительном образовании, стремятся развить клиническое мышление. Школа мастерства должна развиваться и привлекать больше студентов. Среди школ: «Школа молодого стоматолога», «Детская стоматология без страха и боли», «Школа педиатра» и другие. Студенты также активно участвуют в Молодёжном научном обществе, пишут научные работы. Кабинеты оборудованы системой интерактивных досок для более детального и наглядного изучения дисциплин.

Заключение. Метод проблемно-ориентированного обучения обладает значительным потенциалом для повышения качества преподавания патологической анатомии. Использование реальных клинико-морфологических

случаев позволяет студентам глубже усвоить морфологию болезней и научиться применять знания в будущей клинической практике. Внедрение ПОО — перспективное направление совершенствования медицинского образования, способствующее подготовке врачей с глубокими знаниями и развитым клиническим мышлением.

Литература

1. *Thistlethwaite, J. E., Davies, D., Ekeocha, S., Kidd, J. M., MacDougall, C., Matthews, P., Purkis, J., & Clay, D. (2012). The effectiveness of case-based learning in health professional education. A BEME systematic review: BEME Guide No. 23. Medical Teacher, 34(6), e421–e444.*
2. *Joan Carles Trullàs et al. BMC Med Educ. 2022 «Effectiveness of problem-based learning methodology in undergraduate medical education: a scoping review».*
3. *Серов В. В., Дрозд Т. Н. Методические основы патологической анатомии. — М.: Медицина, 2018. — 320 с.*
4. *Hmelo-Silver C. E. Problem-Based Learning: What and How Do Students Learn? // Educational Psychology Review. — 2004. — Vol. 16, № 3. — P. 235–266.*
5. *Savery J. R. Overview of Problem-Based Learning: Definitions and Distinctions // Interdisciplinary Journal of Problem-Based Learning. — 2006. — Vol. 1, № 1. — P. 9–20.*

Аржанова А.А.[1,2], Некрасова Т.П.[1], Берестова А.В.[1], Панферов А.С[1]

ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА РЯДА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ У 55 ПАЦИЕНТОВ, УМЕРШИХ ОТ COVID19 В 2020 ГОДУ

[1]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Актуальность. Специфическое поражение печени при COVID-19 остаётся дискуссионным вопросом патологической анатомии, поскольку прижизненная диагностика ограничивается лабораторными маркерами, не отражающими вирусное повреждения печени [1]. Данные аутопсийных исследований демонстрируют широкий спектр гистологических изменений: стеатоз, воспалительная инфильтрация, очаговый некроз, фиброз и холестаз, однако их полуколичественная оценка и корреляция с клиническим течением изучены недостаточно.

Важно понимать, что именно вызывает повреждение печени при COVID-19: прямое действие вируса, реакция иммунной системы или побочное действие лекарств, что возможно только при системном морфологическом анализе [2]. В связи с этим актуальным представляется изучение спектра и степени выраженности гистологических изменений печени при COVID-19 на основе полуколичественного анализа, что позволит уточнить патогенетические механизмы повреждения и обосновать подходы к посмертной диагностике.

Материалы и методы. Проведено гистологическое исследование аутопсийного материала от 55 пациентов, возрастом от 32 до 97 лет (медиана 77 лет), 27 мужчин, 28 женщин, умерших от осложнений COVID-19 в 2020 году в городе Москве. Все пациенты были старше 18 лет и имели подтвержденный диагноз SARS-CoV-2. Вскрытия производили не позднее 36 часов после наступления смерти пациентов. Аутопсийный материал забирали из правой доли печени, фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, затем проводили по классическому протоколу и заливали в парафин. Получали срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Ван-Гизона для оценки фиброза. Для морфологической оценки были выбраны следующие параметры, которые оценивались полуколичественно с использованием шкалы:

Показатель/ Балл	Жировая дистрофия гепатоцитов	Преобладающий размер липидных включений	Баллонная дистрофия гепатоцитов	Воспалительный инфильтрат в дольках	Воспалительный инфильтрат в портальных трактах
0	Признак отсутствует				
1	Признак выражен слабо	Мелкокапельные	Признак выражен слабо		
2	Умеренная степень выраженности признака	Крупнокапельные	Умеренная степень выраженности признака		
3	Признак выражен сильно	Смешанные	Признак выражен сильно		

Фиброз оценивался по шкале Desmet. Статистический анализ проводился в программном обеспечении Origin Pro.

Результаты и обсуждение. При гистологическом исследовании выявлены следующие признаки.

1. Жировая дистрофия гепатоцитов: отсутствие признака (0 баллов) обнаружено у 7 пациентов (12,7%), легкая степень (1 балл) — у 24 пациентов (43,6%), что явилось наиболее частым вариантом, умеренная степень (2

балла) — у 12 пациентов (21,8%), выраженная степень (3 балла) — также у 12 пациентов (21,8%). Таким образом, у 87,3% пациентов присутствовали признаки стеатоза различной степени выраженности. Многие исследователи приходят к аналогичным выводам, что стеатоз печени является самым частым признаком поражения печени у больных covid19, и именно у таких пациентов была отмечена более высокая смертность[3]. К тому же, отмечено, что пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени более восприимчивы к коронавирусной инфекции [4].

2. Размер липидных включений: мелкокапельные включения (1 балл) — у 6 пациентов (10,9%), крупнокапельные (2 балла) — у 20 пациентов (36,4%), смешанные (3 балла) — у 22 пациентов (40,0%).

3. Баллонная дистрофия гепатоцитов отсутствовала у всех 55 пациентов (100% случаев имели 0 баллов), что представляет собой важную диагностическую особенность поражения печени при COVID-19 в выборке.

4. Воспалительный инфильтрат (лимфо-макрофагальный с примесью единичных лейкоцитов) в дольках: отсутствие воспаления (0 баллов) отмечено у 26 пациентов (47,3%), слабовыраженное воспаление (1 балл) — у 21 пациента (38,2%), умеренное (2 балла) — у 8 пациентов (14,5%), выраженное (3 балла) не зарегистрировано в нашей выборке.

5. Воспалительный инфильтрат (лимфо-макрофагальный с примесью единичных лейкоцитов) в портальных трактах: 0 баллов — у 21 пациента (38,2%), 1 балл — у 24 пациентов (43,6%), 2 балла — у 6 пациентов (10,9%), 3 балла — у 4 пациентов (7,3%).

6. Стадия фиброза: отсутствие фиброза — у 5 пациентов (9,1%), легкая степень фиброза — у 38 пациентов (69,1%), что является доминирующей категорией, умеренный фиброз — у 7 пациентов (12,7%), выраженный фиброз — у 5 пациентов (9,1%). В других аналогичных исследованиях фиброз описывают чаще всего как слабовыраженный и не самый частотный признак [1, 5].

Был проведен тест ранговой корреляции Спирмена, который показал, что:

1. Выраженность жировой дистрофии и размер липидных включений тесно связаны (r=0.68), то есть, более выраженная жировая дистрофия гепатоцитов сопровождается в нашей выборке увеличением размера липидных капель.

2. Выраженность воспалительного процесса в дольках и портальных трактах коррелирует (r=0.52), указывая на системный характер воспаления.

3. Степень фиброза достоверно связана с воспалением в портальных трактах (r=0.40), что соответствует патогенезу: хроническое портальное воспаление → активация фибробластов → фиброгенез.

4. Отсутствие сильной корреляции между жировой дистрофии и стадией фиброза (p=0.07) может указывать на то, что стеатоз сам по себе не является прямым фактором фиброгенеза в данной выборке.

Дополнительный анализ не выявил статистически значимых корреляций между возрастом пациентов и выраженностью гистологических изменений (критерий Спирмена, все $p > 0,05$), а также различий между мужчинами и женщинами по изученным морфологическим параметрам (критерий Манна–Уитни, все $p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния демографических факторов на спектр и степень поражения печени в данной выборке, что подчеркивает общепатологический характер выявленных изменений.

Заключение. Хотя в гистологических признаках и наблюдается тенденция в виде жировой дистрофии, полного отсутствия гидропической дистрофии и преобладания легкой степени фиброза, полученные нами данные совпадают с результатами других исследователей, однако данные признаки и их корреляции являются общепатологическими и неспецифическими для коронавирусной инфекции. Также, помимо прямого действия вируса на организм, следует учитывать возможное лекарственное поражение печени, воздействие медиаторов «цитокинового шторма», наличие фоновых заболеваний, а также сочетания вышеназванных факторов в разных комбинациях, что может модифицировать гистологическую картину.

Литература

1. *Красненкова С.Ф., Зайратьянц О.В., Мидибер К.Ю., Михалева Л.М. Патология печени при COVID-19. Архив патологии. 2025;87(1):53-59. Krasnenkova SF, Zayratyants OV, Midiber KYu, Mikhaleva LM. Liver pathology in COVID-19. Russian Journal of Archive of Pathology. 2025;87(1):53-59. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/patol20258701153.*
2. *Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. JHEP Rep. 2020 Jun;2(3):100113. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100113. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32289115; PMCID: PMC7128473.*
3. *Ali FEM, Abd El-Aziz MK, Ali MM, Ghogar OM, Bakr AG. COVID-19 and hepatic injury: cellular and molecular mechanisms in diverse liver cells. World J Gastroenterol. 2023 Jan 21;29(3):425-449. doi: 10.3748/wjg.v29.i3.425. PMID: 36688024; PMCID: PMC9850933.*
4. *Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, Li X, Xu P, Zhang L, Zhao L, Cao Y, Kang J, Yang J, Li L, Liu X, Li Y, Nie R, Mu J, Lu F, Zhao S, Lu J, Zhao J. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. J Hepatol. 2020 Oct;73(4):807-816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002. Epub 2020 May 11. PMID: 32437830; PMCID: PMC7211738.*

5. *Zanon M, Neri M, Pizzolitto S, Radaelli D, Concato M, Peruch M, D'Errico S. Liver pathology in COVID-19 related death and leading role of autopsy in the pandemic. World J Gastroenterol. 2023 Jan 7;29(1):200-220. doi: 10.3748/wjg.v29.i1.200. PMID: 36683722; PMCID: PMC9850946.*

Аржанова А.А.[1,2], Кузнецова Е.Г.[1], Белова А.Д.[1], Кирсанова Л.А.[1], Басок Ю.Б.[1]

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВОЙ РАНЫ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ЦИФРОВОЙ МОРФОМЕТРИИ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

[2]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Актуальность. Ожоговые раны представляют собой серьезную медико-социальную проблему, возникающую вследствие воздействия термических, химических, электрических и радиационных факторов, являются потенциальным риском для ряда профессий, таких как военнослужащие, сотрудники аварийно-спасательных служб, работники металлургии, электрики, специалисты химической и нефтегазовой промышленностей, повара и многие другие. Существует множество методов лечения ожоговых дефектов с разной степенью эффективности [1]. Объективная оценка терапевтических вмешательств требует сочетания качественной гистологической характеристики и количественных морфометрических параметров, что соответствует современным стандартам доказательной медицины в экспериментальной дерматологии.

Цель исследования. Валидация стандартизированного протокола морфометрической оценки эффективности лечения термических ожогов кожи II-III степени на экспериментальной модели.

Задачи исследования.

1. Выявить и систематизировать ключевые морфологические и морфометрические параметры, объективно отражающие процессы репарации кожи после ожога.

2. Провести сравнительный анализ морфометрических показателей между интактной, контрольной и экспериментальными группами.

3. Установить корреляцию между качественной гистологической картиной и количественными морфометрическими данными для подтверждения пригодности предложенного протокола.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на самцах крыс линии Wistar (возраст 6 мес., масса тела 300–350 г), распределенных по группам методом случайной выборки. Манипуляции не причиняли боли животным и проводились в соответствии с российским законодательством, а именно ГОСТ 33215-2014 (Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила обустройства помещений и организации процедур) и ГОСТ 33216-2014 (Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами) [2, 3]. Модель термического ожога (2,0×1,5 см) формировалась стандартизированным методом [4]. Животные распределялись на группы (n=5 в группе): интактная (без воздействия), контрольная (без лечения), три экспериментальные группы с применением трех разных препаратов. Животных выводили из эксперимента на стадии полного заживления дефекта. Аутопсийный материал в виде лоскута кожи с подкожно-жировой клетчаткой и подлежащими мышцами фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном растворе формалина в течение 24 часов при комнатной температуре. Вырезку, промывку и проводку проводили по стандартному протоколу и заливали в парафин. Резку парафиновых блоков производили микротоме RM2245 (Leica, Германия) с получением срезов толщиной 5 мкм. Затем срезы депарафинировали, регидратировали и окрашивали гематоксилином Гарриса и эозином (BioVitrum, Россия) и по методу Массона, используя набор готовых реактивов (BioVitrum, Россия). Срезы заключали в монтирующую среду Витрогель (BioVitrum, Россия). Анализ и фотосъемку препаратов проводили с использованием микроскопа Nikon Eclipse 50i (Nikon, Япония), оснащенного цифровой камерой. Морфометрия была выполнена при помощи программного обеспечения с открытым исходным кодом QuPath 0.7.0, полученные данные были проанализированы с использованием программного пакета GraphPad Prizm 10.4.1. Нормальность распределения количественных данных оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка с учетом размера выборки. Для оценки различий между несколькими независимыми группами использовался критерий Краскела–Уоллиса как непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с поправкой Бонферрони. Различия расценивались как статистически значимые при при $p<0,05$ и мощности данных не менее 0,95.

Результаты. При гистологическом исследовании в интактной группе наблюдается характерное строение эпидермиса и дермы, блестящий слой выражен слабо, практически не виден, сосочковый слой представлен

рыхлой соединительной тканью с мелкими сосудами, сетчатый слой – плотной соединительной тканью с волосяными луковицами и сальными железами. В контрольной группе без лечения — эпидермис в образцах выглядит восстановленным, краевые участки дермы содержат придатки. Центральная зона дермы при этом протяженная, представлена плотной волокнистой тканью без придатков, наблюдаются капилляры, умеренная лимфоидная инфильтрация, фокально – формирование на поверхности выпуклостей эпидермиса. Картина первой экспериментальной группы схожа с морфологией контрольной группы. Во второй экспериментальной группе наблюдается самый продуктивный регенеративный процесс: эпидермис восстановлен, на протяжении всей зоны дефекта в дерме выявляются придатки, преобладает рыхлая волокнистая ткань, хотя участки плотной еще сохраняются. В третьей экспериментальной группе — эпидермис восстановлен, краевые участки дермы содержат придатки, однако центральная зона дермы протяженная и не содержит придатков, в базальном слое эпидермиса отмечаются участоки выраженной гиперклеточности.

Толщина эпидермиса в мкм:

Группа	**Mean ± SD**	**Медиана [Q25–Q75]**
Интактная	99,73 ± 40,63	89,90 [71,00–128,92]
Контроль (без лечения)	112,47 ± 45,90	109,95 [76,30–136,82]
Препарат 1	93,25 ± 44,86	78,70 [63,60–111,70]
Препарат 2	88,23 ± 37,26	82,05 [56,88–110,90]
Препарат 3	83,06 ± 29,74	72,85 [61,22–108,47]

Критерий Краскела–Уоллиса выявил статистически значимые различия между группами: $H(4) = 17,34$, $p = 0,0017$. Пост-хок анализ с поправкой Бонферрони показал, что значения в группе препарата 2 достоверно ниже, чем в контрольной группе без лечения ($p < 0,01$), и приближаются к показателям интактной ткани.

Толщина дермы в мкм:

Группа	**Mean ± SD**	**Медиана [Q25–Q75]**
Интактная	1897,81 ± 229,99	1972,35 [1730,68–2053,88]
Контроль (без лечения)	2092,47 ± 541,68	1973,30 [1620,98–2536,75]
Препарат 1	2521,96 ± 411,37	2629,73 [2307,99–2830,32]
Препарат 2	3343,63 ± 467,21	3318,05 [3029,43–3734,20]

Критерий Краскела–Уоллиса: $H(4) = 121,13$, $p < 0,0001$. Пост-хок анализ с поправкой Бонферрони показал, что препарат 2 обеспечивает статистически значимое увеличение толщины дермы по сравнению с контролем и интактной группой ($p < 0,0001$), что свидетельствует об активации регенераторных процессов. Препараты 1 и 3 не продемонстрировали достоверных отличий от контрольной группы.

Заключение. Предложенный протокол цифровой морфометрии позволяет объективно и стандартизировано оценивать процессы репарации кожи после термического ожога. В экспериментальной группе 2 статистически значимое увеличение толщины дермы согласуется с данными качественного гистологического анализа, включая восстановление придатков кожи и преобладание рыхлой соединительной ткани. Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетание качественной гистологической оценки с количественными морфометрическими параметрами позволяет надежно дифференцировать эффективность различных терапевтических подходов.

Литература:

1. *Markiewicz-Gospodarek A, Kozioł M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Büchner E, Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jan 25;19(3):1338. doi: 10.3390/ijerph19031338. PMID: 35162360; PMCID: PMC8834952.*
2. *ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. – М.: Стандартинформ, 2016. – 20 с.*
3. *ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. – М.: Стандартинформ, 2016. – 17 с.*
4. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств\Часть первая//под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.*

Агафонникова А.А., Шалоня Т. А.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ПЕРИОДА СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА

Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет, Санкт-Петербург

Склероатрофический лихен (САЛ) — хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся дегенеративными изменениями эпидермиса и дермы. Течение болезни характеризуется значительным снижением качества жизни пациентов. Необходимость гистологического исследования обусловлена широким спектром нозологий, сходных по клиническим и морфологическим проявлениям (1, 2).

Цель работы. Определение и оценка дифференциально-диагностических критериев ранней и поздней стадий склероатрофического лихена.

Материалы и методы. Из биопсийного материала 50 женщин отобраны 20 пациенток с верифицированным диагнозом САЛ. Сформированы две группы: первая — с длительностью клинических проявлений не более 1 года, вторая — более 2 лет. Для гистологического исследования использовали окрашивание гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону; иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполняли с антителами к CD31 и CD95. Проведён морфометрический анализ сосудов микроциркуляторного русла.

Результаты. Выявлены различия структурных изменений эпидермиса и дермы в зависимости от длительности заболевания (3, 4). На ранней стадии наблюдалось набухание эндотелиоцитов: часть ядер была крупной и просветлённой, часть — сморщенной, единичные ядра имели вытянутую форму. На поздней стадии определялся апоптоз эндотелиоцитов с образованием перетяжек на ядрах и фрагментацией некоторых из них, а также тромбоз просвета отдельных микрососудов. В эпидермисе отмечена атрофия, в дерме — гомогенизация коллагеновых волокон. Оценена выраженность и соотношение иммуногистохимических маркеров: CD31 (эндотелиоциты) и CD95 (апоптоз). При ранних проявлениях заболевания слабая экспрессия CD95 в эндотелии выявлялась в 20% сосудов, тогда как при длительном течении резко выраженная экспрессия данного маркера регистрировалась почти во всех сосудах. При этом умеренная экспрессия CD31 наблюдалась в 30% сосудов на ранней стадии, а слабая экспрессия — в 80% сосудов при длительном течении.

Заключение. Повреждение стенки сосудов микроциркуляторного русла, вплоть до их тромбоза, позволяет предположить существенную роль гипоксии в генезе изменений эпидермиса и дермы (5).

Полученные результаты важны для разработки новых методов терапии и совершенствования дифференциальной диагностики САЛ.

Литература

1. *Игнатовский А.В., Агакишизаде Н.Э. Склероатрофический лихен вульвы и генитоуринарный синдром: вопросы диагностики и лечения. Медицинский алфавит. 2019;1(7):39-41. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-39-41.*
2. *Насыров Р.А., Агафонникова А.А., Перемышленко А.С. Иммуноморфологическая характеристика склероатрофического лихена в раннем и позднем периоде. Клиническая и экспериментальная морфология. 2025. Т. 14. № 1. С. 46-53.*
3. *Cynthia M. Magro, Taylor A. Kalomeris, Joshua H. Mo, Madison Rice, Gerard Nuovo. Lichen sclerosus: A C5B-9 mediated chronic microvascular injury syndrome potentially reflective of common adult comorbidities// Annals of Diagnostic Pathology. Volume 63. 2023.*
4. *Nasyrov, R.A.; Galichina, V.A.; Drobintseva, A.O.; Tonkonog, D.V.; Kalinina, E.Y.; Agafonnikova, A.A. Microvascular Genesis of Diseases: From Hypothesis to Theory. Life 2026, 16, 314. https://doi.org/10.3390/life16020314.*
5. *De Luca DA, Papara C, Vorobyev A, Staiger H, Bieber K, Thaçi D et al. Lichen sclerosus: the 2023 update. Front Med (Lausanne). 2023;10:1106318. DOI: 10.3389/fmed.2023.1106318.*

Артемьева К.А.[1], Степанова И.И.[1], Ахметшина А.А.[1], Степанов А.А.[1], Махмутова М.Р.[2], Низяева Н.В.[1]

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ПЛАЦЕНТАРНЫХ БЕЛКОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО И КЛАСТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

[1]*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва*

[2]*ГБУЗ Московской области «Видновский перинатальный центр», Видное*

Актуальность. Преэклампсия (ПЭ) остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости. В основе её развития лежит нарушение плацентации, приводящее к выбросу в кровоток матери факторов, провоцирующих системный воспалительный ответ и эндотелиальную дисфункцию [1]. Особый интерес представляет изучение протективных свойств адипонектина и его взаимодействия с плацентарными

белками, которые могут выступать в роли ранних предикторов тяжести состояния.

Цель исследования. Изучить закономерности изменений уровней специфических плацентарных белков, адипонектина и биомаркеров системного воспаления у беременных с ПЭ, а также оценить возможность стратификации пациенток на основе кластерного анализа полученных данных.

Материалы и методы. В исследование включены 65 беременных женщин, разделенных на основную группу (ПЭ, n=48) и контрольную группу (физиологическая беременность, ФБ, n=45), сопоставимых по гестационному сроку. Материалом исследования служили сыворотка крови. Методом ИФА определялись концентрации миелопероксидазы (МПО), протеиназы-3 (Pr3), СРБ, адипонектина, гликоделина А, ПАМГ-1, плацентарного лактогена (ПЛ) и ТБГ В сыворотке крови методами ИФА определяли уровни миелопероксидазы (МПО), Pr3, С-реактивного белка (СРБ), адипонектина, гликоделина А, ПАМГ-1, ПЛ и ТБГ. Статистический анализ (корреляционный и кластерный) выполнен в Excel с надстройкой «Attestat» и программе SigmaStat 4.0. (Systat Software Inc, США.

Результаты. В сыворотке крови пациенток с ПЭ выявлен выраженный дисбаланс: уровни провоспалительных маркеров (МПО, Pr3, СРБ) были достоверно выше, а уровни защитных факторов (адипонектин, ПАМГ-1, ПЛ) — ниже, чем в группе ФБ. При ПЭ выявлены специфические корреляционные связи: МПО–Pr3 (r=0,785), МПО–СРБ (r=0,683), Pr3–ПАМГ-1 (r=0,75), адипонектин–ТБГ (r=0,696) и адипонектин–ПАМГ-1 (r=0,568). В группе ФБ доминировали иные связи (адипонектин–ПАМГ-1, r=0,8; СРБ–ТБГ, r=-0,765).

С помощью кластерного анализа пациентки с ПЭ были разделены на 3 группы, различающиеся по возрасту, сроку родоразрешения, уровню систолического АД, протеинурии, числу тромбоцитов, а также уровням Pr3, СРБ, адипонектина, ПАМГ-1, ПЛ и ТБГ. Положительная связь адипонектина с ПАМГ-1 и ТБГ при ПЭ указывает на тесное взаимодействие метаболических и плацентарных регуляторов в условиях стресса.

- Первый кластер характеризовался наиболее ранним началом и тяжелым течением (высокое АД, выраженная протеинурия).
- Второй кластер объединил пациенток с умеренными клиническими проявлениями, но значимыми изменениями воспалительного профиля.
- Третий кластер демонстрировал более поздние сроки манифестации, где ведущую роль играли метаболические нарушения.

Выводы. Развитие преэклампсии сопровождается сопряженным изменением уровней белков плацентарного происхождения и маркеров нейтрофильной дегрануляции. Выявленная гетерогенность (3 кластера) доказывает существование различных патогенетических подтипов ПЭ, что открывает перспективы для разработки персонализированных алгоритмов прогнозирования и терапии этого грозного осложнения беременности.

Литература

1. *Torres-Torres J., Espino-Y-Sosa S., Martinez-Portilla R., et al. A Narrative Review on the Pathophysiology of Preeclampsia // International journal of molecular sciences. 2024; 25 (14): 7569.*

Б

Бобровских А.М., Бобровских М.П., Филин А. А., Сертаков И.А., Вербицкая Е.А.

ИНТЕГРАЦИЯ ДРАКОН-АЛГОРИТМИЗАЦИИ И ИИ-АНАЛИЗА В ПРЕПОДАВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ: ЭКОСИСТЕМНЫЙ ПОДХОД

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж

Введение. Цифровая трансформация здравоохранения фундаментально меняет патологическую анатомию. Переход к оцифрованным гистологическим препаратам (Whole Slide Imaging, WSI) формирует новую среду как для клинической диагностики, так и для преподавания [1]. В этих условиях актуальна интеграция инструментов ИИ и наглядных средств формализации знаний.

Цель работы. Обосновать концепцию единой образовательной экосистемы, стержнем которой служит визуальный алгоритмический язык ДРАКОН (дружелюбный русский алгоритмический язык, обеспечивающий наглядность), способный эргономично визуализировать сложные диагностические маршруты в патологии.

Материалы и методы. В основу концептуального анализа положены научные труды по применению ИИ в патоморфологии, учебные пособия по клинической алгоритмической медицине и обзоры внедрения цифровых технологий в образовательный процесс.

Результаты и обсуждение. Цифровой гистоскан представляет собой не статичное изображение, а многослойный источник данных. Технологии ИИ открывают новые возможности для автоматизированного анализа морфологических описаний и, в ближайшей перспективе, для интерпретации гистологических изображений. Установлено, что слабый искусственный интеллект на текущем этапе развития компьютерной патологической анатомии значительно лучше ускоряет и уточняет диагностические процедуры по сравнению с сильным ИИ [2]. В обучении это позволяет использовать ИИ не как «черный ящик», выдающий готовые заключения, а как платформу для проверки гипотез и интерактивного освоения материала. Разрабатываемые программные комплексы, интегрирующие сегментацию и классификацию гистологических изображений, уже демонстрируют способность существенно сокращать время анализа и снижать когнитивную нагрузку обучающихся [3]. Узким местом традиционного преподавания остаётся высокая сложность клинических алгоритмов диагностики, особенно при редких и сочетанных патологиях. Для решения этой проблемы в России создан графический медицинский язык ДРАКОН, предназначенный для представления алгоритмов в виде эргономичных чертежей — ДРАКОН-схем [5]. Язык переводит текстовые клинические протоколы в интуитивно понятные и императивные визуальные формы, благодаря чему сложные диагностические маршруты становятся доступными для быстрого усвоения. Медицинский язык ДРАКОН позволяет разрабатывать высокоточные алгоритмы, удобные для восприятия практикующими врачами [4]. Автоматизированное рабочее место врача-разработчика (программа ДРАКОН-конструктор) служит не только для создания, но и для изучения языка и анализа алгоритмов [5]. В отличие от традиционных блок-схем, ДРАКОН-графика стандартизирована и нацелена на визуальное подавление ошибок, что критически важно в патологоанатомической практике, где цена диагностической неточности высока. Максимальный эффект цифровой трансформации достигается не при изолированном внедрении отдельных технологий, а при их объединении в единую экосистему. Предлагаемая модель состоит из трёх компонентов, образующих замкнутый образовательный цикл.

- Первый компонент — «Цифровой гистоскан» — генерирует первичные морфологические данные. Опыт профильных кафедр показывает, что работа с WSI позволяет обучающимся интерактивно изучать структурные изменения тканей, используя масштабирование и навигацию, что значительно повышает качество усвоения материала [1].
- Второй компонент — «ИИ-анализатор» — обрабатывает полученные данные. В существующих образовательных программах алгоритм ИИ уже проверяет точность выделения диагностических зон и выдаёт результат, подтверждая корректность действий обучающегося.
- Замыкает цикл третий компонент — «ДРАКОН-схема диагностического маршрута», выполняющий роль системы поддержки принятия решений. Нейросеть не подменяет клиническое мышление обучающегося, а, выявив патологические паттерны, отображает их в контексте ДРАКОН-схемы, визуализирующей полный дифференциально-диагностический ряд. Обучающийся, следуя по визуальным развилкам алгоритма и сопоставляя их с «подсвеченными» ИИ данными, осваивает логику врачебного поиска без риска пойти по ложному пути.

Предложенная модель меняет роль преподавателя: из транслятора статичного знания он превращается в модератора клинико-алгоритмического мышления и наставника, интерпретирующего результаты работы нейросетей. Внедрение подобных экосистем в программы специалитета и ординатуры позволит сократить кривую

обучаемости и снизить когнитивную нагрузку.

Выводы. Создание единой образовательной экосистемы на базе траектории «цифровой гистоскан → ИИ-анализатор → ДРАКОН-схема» является логичным этапом эволюции преподавания патологической анатомии. Такая интеграция не только делает сложные предметные области наглядными, но и формирует у будущих специалистов алгоритмическую культуру, необходимую для эффективной работы в условиях цифрового здравоохранения.

Литература

1. *Рубникович С.П., Руденок В.В., Савош В.В., Летковская Т.А. Опыт кафедры патологической анатомии УО БГМУ в преподавании патологической анатомии с использованием цифровой патологии // Инновации в образовании: материалы XIII междунар. учеб.-метод. конф. Краснодар, 2023. С. 550–554.*
2. *Соловьев И.А. Искусственный интеллект в патологической анатомии // Архив патологии. 2024. № 2. С. 65–71.*
3. *Мелиев Б.Б., Мелиева З.О., Утанов С.К., Самадов С.С. Классификационные модели искусственного интеллекта в подготовке патологоанатомов // Общество «Знание»: Тр. респ. науч.-практ. конф. Самарканд, 2025.*
4. *Сморкалов А.Ю., Бочанова Е.Н., Гусев С.Д. и др. Клиническая алгоритмическая медицина. Алгоритмы диагностики и лечения на медицинском языке ДРАКОН: учебное пособие. М.: Русайнс, 2024. 535 с.*
5. *Пароджанов В.Д. Совершенствование клинических рекомендаций на основе медицинского языка ДРАКОН // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2025. Т. 11, № 1. С. 62–71.*

Бадлаева А.С.[1,2], Асатурова А.В.[1,2], Рогожина А.С.[1], Ежова Л.С.[1], Трегубова А.В.[1], Могиревская О.А.[1], Лысова Н.Л.[2]

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СТРОМАЛЬНОЙ ДЕСМОПЛАЗИЕЙ И ЭКСПРЕССИЕЙ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РЕЦИДИВА У БОЛЬНЫХ С СЕРОЗНОЙ КАРЦИНОМОЙ ЯИЧНИКА НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва,

[2] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Актуальность. Серозная карцинома яичников низкой степени злокачественности (СКЯНСЗ) представляет собой редкий, но клинически значимый подтип злокачественных эпителиальных опухолей яичников. Несмотря на относительно благоприятный прогноз, для СКЯНСЗ характерна химиорефрактерность, что в сочетании с длительным течением заболевания приводит к значительному снижению качества жизни больных [1-2]. Из-за малой распространенности СКЯНСЗ факторы, влияющие на прогноз, остаются недостаточно изученными, а исследования, посвященные прогностическим маркерам, определяющим течение заболевания, остаются ограниченными.

Цель исследования – определение прогностической значимости морфологических особенностей и экспрессии прогестероновых рецепторов (PR) в опухолевой ткани при СКЯНСЗ.

Материал и методы. В исследование включено 35 образцов СКЯНСЗ от пациентов в возрасте от 30 до 84 лет (средний возраст 48,0 ± 13,2 года). Период наблюдения составил от 5 до 342 мес. Проведен гистологический анализ (макро- и микропапиллярный паттерны, десмоплазия), иммуногистохимическое исследование (p53, p16, WT1, PR,Ki-67) с выделением категории низкого уровня рецепторов (PR-low, H-score менее 50). Статистическую обработку данных осуществляли с применением точного критерия Фишера, U-критерия Манна–Уитни, бинарной логистической регрессии и ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC).

Результаты. Рецидив заболевания зарегистрирован у 7 из 35 пациентов (20%). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) в общей группе – 22 мес. (Q1–Q3: 15–49). В группе с рецидивом медиана БРВ составила 49 мес., без рецидива – 19 мес. Макропапиллярный паттерн выявлен в 63% случаев; микропапиллярный паттерн и десмоплазия стромы – в 26%; паттерны инвазии были взаимоисключающими. Стромальная десмоплазия ассоциировалась с более низкой экспрессией прогестероновых рецепторов: при наличии десмоплазии доля пациенток с иммунофенотипом PR-low составила 66,7% против 26,9% в отсутствие таковой (p=0,04). При однофакторном анализе предикторов рецидива статистически значимыми оказались десмоплазия (частота рецидива 44,4% при наличии и 11,5% без; p=0,02) и низкий уровень экспрессии прогестероновых рецепторов (рецидив у 85,7% с PR-low против 17,9% при сохранной экспрессии; p=0,01). Микропапиллярный и макропапиллярный паттерны инвазии в данной когорте не достигли уровня статистической значимости, что может быть обусловлено ограниченным размером выборки. При многофакторной логистической регрессии ни один

из включенных предикторов (паттерны инвазии, десмоплазия, PR-low, Ki-67, стадия FIGO) не сохранил индивидуальную статистическую значимость, однако комбинированная модель обладала хорошей дискриминационной способностью (псевдо-R^2 Найджелкерка 67,4%; p=0,02). ROC-анализ продемонстрировал высокую площадь под кривой AUC=0,907 (95% ДИ 0,751–1,000), что обеспечивало чувствительность 85,7% и специфичность 100%.

Заключение. Полученные данные указывают на существование ассоциации между стромальной десмоплазией, утратой экспрессии прогестероновых рецепторов и повышенным риском рецидива при СКЯНСЗ. Комбинация гистологических и иммуногистохимических параметров демонстрирует высокий потенциал для стратификации риска в рамках предварительной модели, однако полученные выводы требуют подтверждения на независимых проспективных когортах.

Литература

1. *Babaier A., Mal H., Alselwi W., Ghatage P. Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary: The Current Status. Diagnostics (Basel). 2022;12(2):458. https://doi.org/10.3390/diagnostics12020458*
2. *Plaxe S.C. Epidemiology of low-grade serous ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 2008; 198:459. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.01.035*

Берестова А.В., Некрасова Т.П., Проценко Д.Д., Аржанова А.А., Усманова А.М.

ЭЛЕКТРОННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ СРЕДА В ПРЕПОДАВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. Кафедра патологической анатомии (с 2021года Институт клинической морфологии и цифровой патологии) Сеченовского Университета была образована в 1849 году, и с первых дней обучение студентов этой дисциплине осуществлялось на самом высоком и современном уровне с применением передовых образовательных методик. Начавшийся в конце XX века процесс внедрения цифровых компьютерных технологий во все сферы жизни сопровождается использованием их и в образовании.

Методы и принципы исследования. В ходе работы применялся качественный контент- анализ современных данных, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе, по вопросам использования электронных средств обучения в медицине, особенно в патологической анатомии, и значения технологий искусственного интеллекта в помощи принятия решений врачами. Учитывали типы и особенности педагогических моделей, учебных пособий, образовательных платформ. В исследовании приняли участие преподаватели и студенты ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета). Проводили опрос студентов 2 – 4 курсов Института клинической медицины им. Н.И. Склифосовского Сеченовского Университета путем письменного анонимного ответа на вопросы.

Основные результаты. В 1998 году, как только позволили технологии, был создан по сути первый в России цифровой с размещением на оптическом носителе информации СД- диске «Атлас патологической гистологии» на базе программного и технического обеспечения ЗАО «ДиаМорф» (Рег. № 980438 РосАПО). Позже на основе цифровых изображений подготовлен «Атлас по патологической анатомии», изображения составили основу учебной цифровой коллекции. В 2021 году появилось интерактивное учебное пособие «Патологическая анатомия: руководство к практическим занятиям» в виде электронного ресурса. Созданию и расширению коллекции учебных цифровых изображений способствует развитие в Институте технологий цифровой патологии, используемой в практической работе врачами – патологоанатомами Централизованного патологоанатомического отделения, включая отсканированные гистологические препараты (гистосканы) [1]. Изучение электронных копий препаратов – важный раздел подготовки студентов, но он не может быть альтернативой семинарам и лекциям, поэтому большое внимание уделяется созданию цифрового образовательного контента, охватывающего все формы обучения. Патологическая анатомия – это не только умение изучать и описывать препараты, по – настоящему важная задача – познание этиологии, патогенеза, морфогенеза болезни и формирование у обучающихся диагностического и клинического мышления на основе клинико-морфологического анализа, комплексного подхода, включающего не только морфологические, но также лабораторные, инструментальные, генетические, клинические данные.

В настоящее время Сеченовский Университет — огромный компьютерный парк, необходимой частью которого является постоянно совершенствующийся комплекс электронного образования. Действующая образовательная платформа 3KL® (Русский Moodle) позволяет создавать учебные курсы и успешно организовывать учебный процесс. На ней были размещены подготовленные коллективом преподавателей тесты, информация об осна-

щении занятий и проектах практических занятий, список экзаменационных препаратов, вопросы к экзамену, типовые экзаменационные задания, авторские курсы. Представлены презентации занятий различных уровней: перечисление препаратов, описание препаратов, расширенные презентации с основами теоретических знаний и размеченными препаратами, в том числе с использованием гистосканов. С участием специалистов Университета были представлены видеолекции положительностью от 60 до 90 минут. Начинается внедрение международных образовательных платформ AccessMedicine и AccessPharmacy от McGraw Hill. Для самопроверки студентам предлагаются клинико-морфологические задачи, ответы обсуждают все вместе при участии преподавателя. В случае ошибок мы имеем возможность разобрать их причины и найти верное решение. Используется также электронное микрообучение, подготовлены «мини лекции», фактически это видео объяснение преподавателя по каждому занятию в формате mp4. При необходимости студентам предоставляются ссылки на облачные сервисы. Презентацию можно скачать и просматривать при отсутствии сети Интернет в режиме офлайн. Сами студенты при опросе высоко оценили возможность на любых цифровых устройствах изучать видеоматериалы длительностью 30–40 минут. Внеаудиторная самостоятельная работа призвана формировать ответственность, организованность, мотивирует самостоятельное принятие решений в возникновении профессиональных ситуаций. Большое количество размещенных на платформе доступных образовательных материалов приносит свои положительные плоды, за последние три года вырос средний экзаменационный балл. В конце учебного года мы провели опрос среди студентов. Практически все они признали, что смешанный (гибридный) сценарий, при котором очные занятия дополняются и сочетаются с цифровыми материалами, доступ к которым открыт постоянно и практически без ограничений, является оптимальным.

Еще один путь для подключения в образовательный процесс клинико-морфологического подхода — использование материалов клинико-анатомических конференций и аутопсий. Преподаватели института совместно с ординаторами и кружковцами создают видео коллекцию клинико-морфологических наблюдений с учетом клинических данных и цифровых изображений вскрытий. В случае неясного после секции диагноза совместно обсуждаются действия, направленные на его уточнение. Обязательны сопоставление диагнозов и анализ причин расхождений, что необходимо для формирования клинического мышления будущих врачей.

Нельзя не отметить, что эффективное применение электронных образовательных технологий требует от преподавателя постоянно повышать квалификацию, владеть определенными компетенциями, уметь использовать информационно-коммуникационные ресурсы, облачные сервисы и цифровые платформы, создавать мультимедийные продукты, проектировать учебный процесс в новых условиях.

Заключение. Электронное образование в обучении патологической анатомии включает разные сценарии: обогащение традиционного учебного процесса, интеграция с традиционным учебным процессом, взаимодействие и совместная работа, электронное микрообучение, а также позволяет формировать индивидуальную образовательную траекторию обучающегося. Внедрение электронной образовательной среды в преподавание патологической анатомии в Институте клинической морфологии и цифровой патологии демонстрирует эволюционный переход от традиционных методов к гибридной модели обучения. В перспективе важную роль может сыграть искусственный интеллект, облегчающий изучение материала и учет эффективности его усвоения. Использование материалов аутопсий и клинико-морфологических задач способствует формированию у студентов клинического мышления, улучшает качество подготовки врачей.

Литература

1. *Лебедев Г. С., Шадеркин И. А., Тертычный А. С. и др. Цифровая трансформация патологоанатомической службы как путь повышения качества медицинской помощи // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2022. Т. 8. № 1. С. 16-40. https://doi.org/10.29188/2712-9217-2022-8-1-16-40.*

Букша М.С., Павлов К.А., Дубова Е.А., Лищук С.В.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И ЛОКАЛИЗАЦИЯ ТРЕТИЧНЫХ ЛИМФОИДНЫХ СТРУКТУР ПРИ ПРОТОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Актуальность. Третичные лимфоидные структуры (ТЛС) — это эктопические лимфоидные образования, которые развиваются в нелимфоидных тканях, подверженных хроническому воспалению и персистенции антигенов при аутоиммунных заболеваниях, хронических инфекциях, отторжении трансплантата и злокачественных новообразованиях (ЗНО) [Li H., 2025; Schumacher, T. N. 2022]. ТЛС, формирующиеся в микроокружении ЗНО, инициируют противоопухолевый иммунитет и связаны с повышением общей выживаемости пациентов, а также указывают на возможность применения иммунотерапии у больных с различными типами ЗНО [Chen

Y, 2024]. Наличие и плотность ТЛС коррелируют с благоприятным прогнозом при многих типах рака [Li, H. 2024; Merali N, 2024].

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости и определить пространственную локализацию ТЛС различной степени зрелости при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (ПАК ПЖ) в зависимости от морфологических характеристик опухоли.

Материалы и методы. Работа основана на комплексном морфологическом исследовании операционного материала от 50 пациентов с ПАК ПЖ, находившихся на лечении Центре с 2019 по 2025 года и перенесших радикальные резекции ПЖ. Среди пациентов было 23 мужчины (46%) и 27 женщин (54%) в возрасте от 38 до 85 лет (средний возраст составил 63,44 года). Изготовление препаратов для гистологического исследования проводили стандартным методом. С помощью гистологического сканера Leica Aperio CS2 получали цифровое изображение препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, которое анализировали с помощью программы SlideViewer 2.6.0.166179. ТЛС определяли на цифровых изображениях в 5 полях зрения при увеличении x5 в трех зонах препарата: внутри опухоли, в области инвазивного края опухоли и в периопухолевой ткани. При анализе степени зрелости ТЛС выделяли ранние ТЛС, представленные лимфоидными скоплениями и лимфоидными фолликулами без образования зародышевых центров, и зрелые ТЛС, представляющие собой лимфоидные фолликулы с образованием зародышевых центров. Полученные данные о локализации и зрелости ТЛС сопоставляли со степенью дифференцировки опухоли, ее размером и статусом регионарных лимфатических узлов и внутриопухолевой лимфоцитарной инфильтрацией.

Результаты. Ранние и зрелые внутриопухолевые ТЛС обладали равной частотой встречаемости и определялись в 42% наблюдений (21/50). Ранние ТЛС в области инвазивного края опухоли были обнаружены в 60% случаев (30/50), зрелые – в 12% образцов (6/50). В периопухолевой зоне в 58% (29/50) наблюдений были выявлены ранние ТЛС, тогда как зрелые ТЛС обнаружены только в 10% (5/50) наблюдений. При анализе лимфоцитарной инфильтрации ткани опухоли в зависимости от наличия ранних и зрелых внутриопухолевых ТЛС, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,008$) (используемый метод: Точный критерий Фишера). Так, лимфоцитарная инфильтрация опухоли в группах с ранними и зрелыми внутриопухолевыми ТЛС обнаруживалась в 6,429 раза чаще, по сравнению с группами, где ТЛС в этой локализации отсутствовали, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,550–26,671). Лимфоцитарная инфильтрация опухоли в 4,016 раза чаще определялась в группе образований с ранними ТЛС в области инвазивного края опухоли (95% ДИ: 1,184–13,622; $p = 0,035$). Отдаленные метастазы в группе с отсутствием ТЛС в области инвазивного края опухоли встречались в 6 раз чаще (ОШ = 0,167; 95% ДИ: 0,030–0,935), по сравнению с группой, где ТЛС определялись в данной локализации ($p = 0,047$). При сравнении категорий pT, pN, pM, а также степени дифференцировки опухоли в зависимости от ранних и зрелых внутриопухолевых, периопухолевых ТЛС, а также зрелых ТЛС, расположенных у инвазивного края опухоли, не удалось выявить статистически значимых различий.

Выводы. В результате проведенного исследования определена высокая распространенность ранних ТЛС, расположенных у края инвазии при ПАК ПЖ (60% наблюдений). Лимфоцитарная инфильтрации опухоли ассоциирована с наличием внутриопухолевых ранних и зрелых ТЛС, а также ранних ТЛС, расположенных у инвазивного края опухоли. Присутствие отдаленных метастазов сочеталось с отсутствием ранних ТЛС, расположенных у края инвазии ПАК ПЖ. Показано отсутствие статистически значимых различий при сравнении степени дифференцировки опухоли, стадии pT, статуса регионарных лимфатических узлов (pN) и наличия отдаленных метастазов (pM) в зависимости от ранних и зрелых внутриопухолевых, периопухолевых ТЛС, а также третичных лимфоидных структур, расположенных у края опухолевой инвазии.

Литература

1. *Li H, Zhang MJ, Zhang B, Lin WP, Li SJ, Xiong D, Wang Q, Wang WD, Yang QC, Huang CF, Deng WW, Sun ZJ. Mature tertiary lymphoid structures evoke intra-tumoral T and B cell responses via progenitor exhausted CD4+ T cells in head and neck cancer. Nat Commun. 2025 May 7;16(1):4228. doi: 10.1038/s41467-025-59341-w. PMID: 40335494; PMCID: PMC12059173.Nat Commun. 2025 May 7;16(1):4228. doi: 10.1038/s41467-025-59341-w.*
2. *Schumacher TN, Thommen DS. Tertiary lymphoid structures in cancer. Science. 2022 Jan 7;375(6576):eabf9419. doi: 10.1126/science.abf9419. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34990248.*
3. *Chen Y, Wu Y, Yan G, Zhang G. Tertiary lymphoid structures in cancer: maturation and induction. Front Immunol. 2024 Apr 16;15:1369626. doi: 10.3389/fimmu.2024.1369626. PMID: 38690273; PMCID: PMC11058640.*
4. *Chen Y, Wu Y, Yan G, Zhang G. Tertiary lymphoid structures in cancer: maturation and induction. Front Immunol. 2024 Apr 16;15:1369626. doi: 10.3389/fimmu.2024.1369626. PMID: 38690273; PMCID: PMC11058640.*
5. *Merali N, Jessel MD, Arbe-Barnes EH, Ruby Lee WY, Gismondi M, Chouari T, O'Brien JW, Patel B, Osei-Bordom D, Rockall TA, Sivakumar S, Annels N, Frampton AE. Impact of tertiary lymphoid structures on prognosis and therapeutic response in pancreatic ductal adenocarcinoma. HPB (Oxford). 2024 Jul;26(7):873-894. doi: 10.1016/j.hpb.2024.04.009. Epub 2024 Apr 26. PMID: 38729813.*

Борискин Н.В.[1], Авдалян А.М.[1], Чернова Н.Г.[1], Порфирьев В.В.[1], Деев Р.В. [2]

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЭБ-АССОЦИИРОВАННОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

[1]ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва

[2]НИИ МЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва

Введение. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) характеризуется высокими показателями общей и безрецидивной выживаемости вследствие эффективности современных терапевтических стратегий. Тем не менее, у 10–30% пациентов наблюдается развитие рефрактерного или рецидивирующего течения заболевания [1], что обусловливает необходимость поиска предикторов неблагоприятного исхода. Одним из потенциальных биомаркеров, влияющих на патогенез и клиническое течение кЛХ, является вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), детектируемый в опухолевых клетках от 18% до 61% пациентов в зависимости от географического региона [2, 3]. Однако прогностическая значимость ВЭБ-статуса неоднозначна ввиду противоречивости данных исследований [4], что определяет актуальность его дальнейшего изучения.

Цель исследования. Охарактеризовать клинико-морфологический профиль ВЭБ-ассоциированных случаев кЛХ и оценить прогностическое значение ВЭБ-статуса опухоли.

Материалы и методы. На базе централизованного патологоанатомического отделения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» проведён ретроспективный анализ клинических и морфологических параметров 112 архивных случаев кЛХ с начала 2022 по первый квартал 2025 года. Критерии включения: возраст ≥18 лет, патоморфологическое подтверждение диагноза «классическая лимфома Ходжкина» с использованием иммуногистохимии. Критерий исключения — наличие иммунодефицита любой этиологии. Для определения ВЭБ-статуса использовали два метода: иммуногистохимию с антителом к EBV LMP (клон CS.1-4; Agilent Dako, США) и хромогенную гибридизацию in situ с зондом EBER (Roche Ventana, США). Доля CD15- и CD20-позитивных клеток Ходжкина и Рид-Березовского-Штернберга (ХРБШ) оценивалась полуколичественно с пороговыми значениями 1% и 50%.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Jamovi (версия 2.6.13.0). Сравнение двух независимых групп проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия χ^2. Анализ выживаемости выполнен методом Каплана–Мейера с лог-ранговым тестом и однофакторной регрессией Кокса.

Результаты и обсуждение. Из 112 пациентов 107 получили противоопухолевую полихимиотерапию первой линии с адаптацией схем в соответствии с клиническими показаниями. Для первичного стадирования и оценки эффективности терапии применялась ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ. У 3 пациентов данные о стадировании и/или промежуточной оценке эффективности отсутствовали или были неполными.

ВЭБ-позитивный статус выявлен в 17.9% случаев (20/112). Чаще ВЭБ-ассоциация наблюдалась у пациентов более старшего возраста ($U = 443$, $p < 0.001$, Me (ВЭБ +) = 50.0, Me (ВЭБ -) = 33.0), при смешанно-клеточном варианте кЛХ ($\chi^2(3) = 21.5$, $p < 0.001$), и при менее выраженной доли экспрессии CD15 в клетках (ХРБШ) ($\chi^2(2) = 9.25$, $p = 0.010$). Доля ВЭБ-положительных случаев при смешанно-клеточном варианте была наибольшей и составила 61.5% (8/13), тогда как при нодулярном склерозе она составила 10.6% (9/85). Статистической значимой связи ВЭБ-статуса с такими параметрами, как клиническая стадия Ann-Arbor, прогностическая группа по системе GHSG, гистологическая градация по системам BNLI и GHSG, доля экспрессии CD20 в клетках ХРБШ не выявлено.

При анализе общей выживаемости (ОВ) различия между группами ВЭБ+ и ВЭБ– достигли статистической значимости: лог-ранговый тест ($p = 0{,}015$), регрессия Кокса (HR = 5,83; 95% ДИ 1,10–30,90; $p = 0{,}038$). В отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) значимых различий не выявлено: лог-ранговый тест ($p = 0{,}85$), регрессия Кокса (HR = 1,09; 95% ДИ 0,45–2,60; $p = 0{,}851$). Частота полных ответов на терапию первой линии также не различалась между группами ($\chi^2(1) = 0{,}193$; $p = 0{,}660$). Для учёта пациентов, умерших до начала терапии, был проведён дополнительный анализ ОВ от даты заключения прижизненного патологоанатомического исследования. При расширении выборки различия между группами ВЭБ+ и ВЭБ– стали более выраженными: лог-ранговый тест ($p = 0{,}00075$), регрессия Кокса (HR = 5,51; 95% ДИ 1,68–18,08; $p = 0{,}005$).

Таким образом, ВЭБ-ассоциированная кЛХ в нашей когорте представляет собой клинико-морфологически обособленный вариант: она чаще встречается у пациентов старшего возраста, при смешанно-клеточном гистологическом варианте и характеризуется сниженной экспрессией CD15 на опухолевых клетках. Отсутствие значимых различий в частоте полных ответов и выживаемости без прогрессирования между ВЭБ-позитивными и ВЭБ-негативными пациентами, возможно, объясняется ограниченной мощностью исследования (малое число ВЭБ-позитивных случаев и событий) и неоднородностью терапии. Тем не менее, выявленное влияние ВЭБ-статуса на общую выживаемость может свидетельствовать о его роли как маркёра агрессивного течения

заболевания, реализующегося, возможно, через иммунологические механизмы. Полученные данные не позволяют утверждать, что ВЭБ-статус является самостоятельным предиктором ответа на химиотерапию, однако они обосновывают выделение ВЭБ-позитивных пациентов как потенциальной «группы риска», требующей более пристального наблюдения и, возможно, индивидуализации лечебной тактики.

Заключение. ВЭБ-ассоциированная классическая лимфома Ходжкина в исследуемой когорте составила 17,9% случаев и характеризовалась следующими особенностями: более старшим возрастом пациентов, смешанно-клеточным гистологическим вариантом и сниженной экспрессией CD15 на клетках ХРБШ. ВЭБ-статус не был ассоциирован с частотой полных ремиссий и выживаемостью без прогрессирования, однако связан с общей выживаемостью (HR = 5,51; p = 0,005), что позволяет рассматривать ВЭБ-позитивность как потенциальный маркёр неблагоприятного прогноза. Ввиду малого числа ВЭБ-позитивных наблюдений (n = 20) и ограниченного количества событий (для ОВ n = 7) все выводы носят предварительный, гипотезогенерирующий характер и требуют подтверждения на более крупных когортах. С практической точки зрения целесообразно выделение ВЭБ-позитивных пациентов старшей возрастной группы в качестве категории повышенного риска, для которой могут рассматриваться интенсифицированные или персонализированные подходы к терапии первой линии.

Литература

1. *Randall M.P., Spinner M.A. 2023. Optimizing Treatment for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma in the Era of Immunotherapy. Cancers. 15, 4509.*
2. *Shupletsova I.A., Kovrigina A.M. 2021. The characterization and frequency of diagnosis of EBV-positive variants with a lymphoid predominance in the structure of Hodgkin lymphoma. Russ. J. Hematol. Transfusiology. 66, 567–79.*
3. *Adam M., Bekuretsion Y., Gebremedhin A., Kwiecinska A., Howe R., Petros B., Jerkeman M. 2023. Evidence for distinct mechanisms of immune suppression in EBV-positive and EBV-negative Hodgkin lymphoma. J. Clin. Exp. Hematop. 63, 230–9.*
4. *Hu J., Zhang X., Tao H., Jia Y. 2022. The prognostic value of Epstein−Barr virus infection in Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. Front. Oncol. 12, 1034398.*

Берлович М.С., Урусова Л.С., Пигарова Е.А.

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АГРЕССИВНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГИПОФИЗА: ОТ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ К ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ МИШЕНЯМ

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва

Введение. Нейроэндокринные опухоли гипофиза (PitNETs) являются наиболее распространенными опухолями гипофиза и одними из наиболее частых новообразований центральной нервной системы. Несмотря на преимущественно доброкачественное течение, около 10% PitNETs характеризуются агрессивным ростом, высокой частотой рецидивов и резистентностью к стандартным методам лечения. Одной из ключевых клинических проблем остается невозможность достоверного прогнозирования агрессивного клинического течения опухоли на этапе первичной диагностики. Современные морфологические критерии, включая индекс Ki-67, обладают ограниченной прогностической ценностью и не позволяют достоверно стратифицировать пациентов по риску неблагоприятного течения заболевания.

В последние годы значительное внимание уделяется изучению молекулярных механизмов агрессивности PitNETs и роли опухолевого микроокружения. Согласно современным данным, иммунные клетки участвуют в регуляции опухолевого роста, инвазии и лекарственной устойчивости. Особый интерес представляет использование технологий секвенирования РНК единичных клеток (scRNA-seq), позволяющих изучать клеточную гетерогенность опухоли и особенности иммунного ландшафта на уровне отдельных клеток. Недавние исследования показали, что агрессивные опухоли гипофиза характеризуются выраженным иммунным ремоделированием, наличием специфических клеточных субпопуляций и изменением межклеточных сигнальных взаимодействий (1-4).

В мировой литературе активно обсуждается диагностическая и прогностическая значимость иммунного микроокружения опухолей гипофиза. Показано, что опухолеассоциированные макрофаги связаны с инвазивным ростом и неблагоприятным течением заболевания (5). Также описаны различия в составе иммунного инфильтрата между различными молекулярными подтипами PitNETs (3,4). Тем не менее единая система оценки иммунного микроокружения для прогнозирования агрессивного течения нейроэндокринных опухолей гипофиза до настоящего времени отсутствует.

Целью исследования является поиск иммуногистохимических маркеров и оценка роли иммунного микроокружения, ассоциированных с агрессивным распространением нейроэндокринных опухолей гипофиза, а так-

же поиск потенциальных мишеней для таргетной терапии. Исследование объединяет современные молекулярные методы анализа с рутинной морфологической и иммуногистохимической диагностикой для последующей интеграции полученных данных в клиническую практику.

Материалы и методы. В исследование включены данные scRNA-seq 50 пациентов с нейроэндокринными опухолями гипофиза. На основании результатов single-cell анализа проводится идентификация иммуногистохимических маркеров, ассоциированных с агрессивным течением PitNETs, путем сравнительного анализа опухолей с признаками агрессивного роста и PitNETs без признаков инвазивно-рецидивирующего течения. Объектом дальнейшего исследования является послеоперационный материал удаленных опухолей гипофиза. Сформированы две группы пациентов: с агрессивными PitNETs и опухолями без признаков агрессивного течения. Для верификации выявленных по данным scRNA-seq маркеров проводится иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала обеих групп с последующей оценкой ассоциации экспрессии маркеров с клинико-морфологическими признаками агрессивного роста опухоли.

Результаты. В рамках исследования проведен сравнительный анализ данных scRNA-seq образцов PitNETs с признаками агрессивного клинического течения и опухолей без признаков агрессивного роста. На первом этапе анализа идентифицированы маркеры, преимущественно экспрессируемые в агрессивных PitNETs. Для повышения специфичности анализа из дальнейшего рассмотрения исключались маркеры, выявлявшиеся как в агрессивных, так и в неагрессивных PitNETs. Это позволило сформировать перечень кандидатных маркеров, потенциально ассоциированных с агрессивным клиническим течением PitNETs.

Среди лимфоцитарных популяций наибольший интерес представили маркеры IL2RB, LTB, BCL11B, IKZF3 и TRAF3IP3. Среди макрофагальных популяций выделены CD163, CLEC7A, CD84, GPR34, RGS1 и NCKAP1L. Для выявленных маркеров получены статистически значимые различия между агрессивными и неагрессивными PitNETs (p-value <0.001), что подтверждает достоверность полученных результатов и позволяет рассматривать данные маркеры в качестве потенциальных предикторов агрессивного течения заболевания.

По данным литературы, часть выявленных маркеров уже рассматривалась в качестве потенциальных предикторов инвазивного роста, раннего рецидивирования, резистентности к терапии и неблагоприятного клинического течения агрессивных PitNETs и других опухолях центральной нервной системы. В частности, CD163 ассоциирован с M2-поляризацией опухолеассоциированных макрофагов и инвазивным ростом PitNETs, тогда как CLEC7A и GPR34 ранее изучались в контексте глиом и опухолевого иммунного ремоделирования.

Заключение. Полученные результаты позволили сформировать предварительную панель кандидатных маркеров агрессивного течения PitNETs для последующей иммуногистохимической валидации на расширенной когорте пациентов. Показатели имеют предварительный характер и требуют дальнейшей клинико-морфологической и иммуногистохимической валидации. По мере накопления данных перечень наиболее значимых маркеров и представления об их роли в патогенезе агрессивных PitNETs могут быть дополнены и уточнены, что позволит повысить точность прогнозирования агрессивного течения заболевания и расширить возможности персонализированного подхода к ведению пациентов с агрессивными нейроэндокринными опухолями гипофиза.

Литература

1. *Raverot G, Burman P, Abreu AP, et al. Revised European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for the management of aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. Eur J Endocrinol. 2025;192(6):R45–R78. doi:10.1093/ejendo/lvaf100.*
2. *Li Y, Ren X, Gao W, et al. The biological behavior and clinical outcome of pituitary adenoma are affected by the microenvironment. CNS Neurosci Ther. 2024;30(5):e14729. doi:10.1111/cns.14729.*
3. *Su W, Ye Z, Liu J, et al. Single-cell and spatial transcriptome analyses reveal tumor heterogeneity and immune remodeling involved in pituitary neuroendocrine tumor progression. Nat Commun. 2025;16(1):5007. doi:10.1038/s41467-025-60028-5.*
4. *Lin S, Dai Y, Han C, et al. Single-cell transcriptomics reveal distinct immune-infiltrating phenotypes and macrophage-tumor interaction axes among different lineages of pituitary neuroendocrine tumors. Genome Med. 2024;16(1):60. doi:10.1186/s13073-024-01325-4.*
5. *Wu X, Han X, Zhu H, et al. Single-cell transcriptomics identify a novel macrophage population associated with bone invasion in pituitary neuroendocrine tumors. J Exp Clin Cancer Res. 2025;44(1):27. doi:10.1186/s13046-025-03296-9.*

В

Воронцова Е.С., Надеев А.П., Чэн Ц., Чернова Т.Г.

ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ЖЕЛЕЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ И ПРИМЕНЕНИИ КОМБИНАЦИИ СУЛЬФАСАЛАЗИНА И ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Новосибирск

Актуальность. Язвенный колит (ЯК) представляет собой одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии. Хотя по уровню заболеваемости ЯК уступает другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности во всем мире занимает одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Язвенный колит — хроническое заболевание, которое специфически поражает слизистую оболочку прямой и толстой кишок [1, 4, 5]. Морфологические изменения стенки кишки характеризуются: язвенными дефектами слизистой; деструкцией крипт и наличием крипт-абсцессы; эпителиоидноклеточных гранулем [2].

Цель исследования. Изучить пролиферативную активность эпителиоцитов желез толстой кишки при экспериментальном язвенном колите и при воздействии сульфасалазина и иммобилизированной гиалуронидазы.

Материалы и методы. Исследование проведено на 60 мышах-самках линии С57В1/6, возраст 2 месяца, массой 20-22 г. ЯК моделировали применением раствора Декстран сульфат натрия (Германия) [3].

Мыши были разделены на 5 групп: 1-я группа – язвенный колит без лечения; 2-я группа – лечение раствором Сульфасалазина (производное 5-амносалициловой кислоты), из расчета 1,2 мг в 10 мкмл воды (ЯК+5АСК); 3-я группа – лечение иммобилизированной гиалуронидазой, 2 ЕД на 10 мкмл (ЯК+ИГ); 4-я группа – лечение комбинацией Сульфасалазина 1,2 мг и иммобилизированной гиалуронидазы (ЯК+ИГ) 2 ЕД на 10 мкмл воды (ЯК+5АСК+ИГ); 5-я группа — интактные животные.

С 5 недели эксперимента начали проводить коррекцию язвенного колита в группах 2, 3, 4, длительностью 6 недель. Образцы толстого кишечника забирали на 9 и 10 неделе эксперимента во всех группах, фиксировали в 10% нейтральном формалине с последующей стандартной гистологической проводкой. Микропрепараты толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Подсчитывали длину и глубину язвенных дефектов (мкм); объемную плотность крипт (Vv) и численную плотность крипт (Nai).

Для количественной оценки пролиферации клеток в железах проводили иммуногистохимическое окрашивание срезов с использованием антител Ki-67. Статистическая обработка данных проведена с использованием лицензионного пакета программы SPSSIBMstatistics, v21, Достоверность различий средних величин проводили по критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Длина язв слизистой оболочки толстой кишки у мышей 4-й группы (ЯК+5АСК+ИГ) через 10 недель эксперимента уменьшилась на 74,78% по сравнению со значениями у мышей 1-й группы (ЯК). Глубина язв у мышей 4-й группы (ЯК+5АСК+ИГ) также уменьшилась на 68,68%. Объемная плотность (Vv) крипт у мышей 4-й группы (ЯК+5АСК+ИГ) увеличилась на 48,57%, численная плотность крипт также увеличилась на 43,39%. У мышей во 2-й группе (ЯК+5АСК) и в 3-й группе (ЯК+ИГ) отмечали тенденцию к уменьшению длины и глубины язв, а также восстановлению крипт. У мышей в 2-й (ЯК+5АСК) группы длина язв уменьшилась на 11,73%, глубина не изменилась на фоне лечения 5АСК. Объемная плотность (Vv) крипт увеличилась на 36,57%, численная плотность (Nai) крипт на 31,87%. У мышей 3-й (ЯК+ИГ) группы длина язв уменьшилась — на 39%, глубина — на 42,49%. Объемная плотность (Vv) крипт увеличилась на 37,72%, численная плотность (Nai) крипт — на 42,95%.

Таблица. Пролиферативная активность эпителиоцитов (Ki-67) желез при ЯК и в условиях применения комбинации сульфасалазина и иммобилизированной гиалуронидазы.

Периоды наблюдения	1 группа (ЯК)	2 группа (ЯК+5АСК)	3 группа (ЯК+ИГ)	4 группа (ЯК+5АСК+ИГ)	5 группа (интактные)
9 недель эксперимента	6,82±0,479*	5,42±0,254*	7,73±0,27*	47,75±1,987	42,68±1,261
10 недель эксперимента	5,57±0,32*	4,77±0,221*	4,52±0,19+	52,32±1,582	53,71±0,963

Примечание: (*) обозначены достоверные различия средних величин в сравнении с аналогичным показателем у мышей 1-й (интактной) группы, $p<0.05$.

При иммуногистохимическом исследованиии выраженная пролиферативная активность эпителиоцитов желез толстой кишки выявлена в группе 4 (ЯК+5АСК+ИГ) через 9 недель эксперимента на 84,2%, через 10 недель

на 91,4%, по сравнению с мышами группы 2 (ЯК+5АСК) и 3 (ЯК+ИГ), это соответствует значениям интактной группы (таблица), что говорит о процессе регенерации слизистой оболочки на фоне лечения комбинацией сульфасалазина и иммобилизированной гиалуронидазы.

Выводы:

1. У мышей 4-й группы (ЯК+АСК+ИГ) отмечали значительное уменьшение воспалительного инфильтрата, длины и глубины язвенных дефектов слизистой, а также восстановление крипт через 6 недель лечения.

2. Пролиферативная активность эпителиоцитов желез толстой кишки увеличивается после применения комбинации сульфасалзина и иммобилизированной гиалуронидазы через 5 и 6 недель лечения.

Литература

1. *Главнов П.В., Лебедева Н.Н., Кащенко В.А., Варзин С.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2015. № 4. С. 48 – 72.*
1. *Чуркова М.Л., Костюкевич С.В. Эпителий слизистой оболочки толстой кишки в норме и при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 5 (153):128 — 132.*
1. *Патент на изобретение 2854779, СПК: G09B/28. Способ моделирования и лечения хронического язвенного колита у экспериментальных мышей/ Надеев А.П., Мадонов П.Г., Осипенко М.Ф., Чернова Т.Г., Воронцова Е.С., Чэн Ц; патентообладатель ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; опубликовано: 19.01.2026г.*
1. *Киншт Д.Н., Мадонов П.Г., Шерстобоев Е.Ю., Данилец М.Г., Трофимова Е.С., Лигачева А.А., Дыгай А.М. Иммунотоксические эффекты интерферона α-2b, модифицированного иммобилизацией с помощью технологии электронно-лучевого синтеза. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(4):144-154.*
1. *Чэн Ц., Воронцова Е.С., Надеев А.П., Чернова Т.Г., Осипенко М.Ф., Дудин М.А., Низовцев К.А. Патоморфологические изменения в гепатобилиарной зоне при экспериментальном язвенном колите // Сибирский медицинский вестник. 2024 — Т. 8, № 1. – С 4-12.*

Г

Галичина В.А.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЁГКИХ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ ПРИ COVID-19

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург

Введение. COVID-19 продолжает оставаться значимым вызовом для глобальной системы здравоохранения даже спустя несколько лет после окончания пандемии. Выдвигаются различные гипотезы относительно того, почему дети меньше подвержены заболеванию. При существовании некоторых, установленных рядом исследований, молекулярных отличий [1, 2], сравнительный анализ морфологических изменений в ткани лёгких у детей и взрослых с COVID-19 не проводился.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ данных гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований лёгких у детей и взрослых, погибших от COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включены летальные случаи новой коронавирусной инфекции 16 детей и 34 взрослых. Изучались гистологические препараты в стандартных окрасках. Проведено ИГХ-исследование с использованием антител к нуклеокапсиду SARS-CoV-2, CD95, CD31, а также к CD8, ИЛ-6, ФНО-α.

Результаты. Возраст пациентов педиатрической группы варьировал от 2,5 месяцев до 16 лет. Длительность заболевания от 5 до 108 суток. Все 16 пациентов имели тяжёлую коморбидную патологию: онкогематологические заболевания, иммунодефициты, врождённые пороки развития, ожирение. Возраст пациентов взрослой группы варьировал от 24 до 87 лет. Длительность заболевания варьировала от 1 дня до 42 дней. У взрослых наблюдались следующие коморбидные патологии: атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ожирение, единичные случаи вирусных гепатитов, туберкулёза и злокачественных новообразований.

При морфологическом исследовании ткани лёгких при длительности заболевания до 10 дней у детей и взрослых отмечались схожие гистологические изменения, однако у взрослых участки ателектазов и количество альвеол с гиалиновыми мембранами были больше по площади, чем у детей. И у детей, и у взрослых в межальвеолярных перегородках определялась лимфоцитарная инфильтрация, но у детей инфильтрат представлен преимущественно CD8+ лимфоцитами (>10 в поле зрения, х40), тогда как у взрослых CD8+ клетки были единичны. В обеих группах отмечено выраженное повреждение сосудов микроциркуляторного русла с тромбозом. При этом у детей наблюдается очаговая десквамация эндотелиальных клеток, у взрослых — в виде пластов. У детей был выраженный периваскулярный отёк, у взрослых — только вокруг артериол, вокруг венул — значительно меньше. При длительности заболевания от 11 до 20 дней у детей нарастает объём серозно-фибринозного и фибринозного экссудата, гиалиновых мембран в просветах альвеол. У взрослых гиалиновые мембраны занимали меньший объём альвеол, но в лёгких было больше очагов ателектазов. В двух наблюдениях взрослых с длительностью заболевания 23 и 42 дня в отличии от детей уже выявляется очаговый фиброз межальвеолярных перегородок и плевры, массивные ателектазы. У детей на данном сроке незначительно снижается объём гиалиновых мембран и интраальвеолярного экссудата. При длительности заболевания от 51 до 80 у детей выявлены субтотальные очаги ателектазов и фиброателектазов, склероз стромы, очаги организующейся пневмонии, склероз и кальциноз плевры, участки пролиферации призматического эпителия бронхов и очаги плоскоклеточной метаплазии. При морфологическом исследовании ткани лёгких у ребёнка с длительностью заболевания 108 дней обнаружены организованные тромбы в просвете капилляров межальвеолярных перегородок [3], что не было идентифицировано ни в один из более ранних сроков ни у детей, ни у взрослых.

У детей обнаружена выраженная экспрессия SARS-CoV-2 в эндотелии микрососудов, эпителии бронхов, альвеолоцитах, макрофагах. К 50-м суткам заболевания наблюдалась лишь слабовыраженная экспрессия нуклеокапсида в апоптотических тельцах. При длительности заболевания 3.5 месяца вновь несколько усиливается уровень экспрессии в эндотелии и эпителии бронхов. У взрослых экспрессия SARS-CoV-2 в эндотелии была умеренно выраженной, но резко выраженной в альвеолоцитах; к 42 суткам определялась лишь слабоположительная экспрессия в единичных макрофагах. Экспрессия CD95 у детей характеризовалась как резко выраженная в эндотелии, макрофагах, эпителии бронхов, у взрослых – умеренно выраженная в этих структурах. При ИГХ с CD31 у детей уже при длительности заболевания 5-6 дней выявляется прерывистость капиллярной сети, к 20-30 дню – утрата экспрессии частью эндотелиоцитов, к 50 суткам – редукция капиллярной сети. К 60-70 дню наблюдается тенденция к восстановлению капиллярной сети, новообразованные капилляры причудливой формы с очагами пролиферации эндотелия. У взрослых в ткани лёгких до 10 дня заболевания капиллярная сеть прослеживалась более отчётливо по данным ИГХ исследования. При этом в наблюдении с длительностью заболевания 42 дня всё ещё наблюдается фрагментарность сети, пролиферации эндотелия и появления новых капилляров не отмечено. У детей выявлена экспрессия ИЛ-6 в эндотелии микрососудов,

макрофагах и эпителиоцитах бронхов, при этом экспрессия ФНО-α была слабоположительная (сомнительная). У взрослых наблюдалась противоположная ситуация (ФНО-α более «+», ИЛ-6 – сомнительная экспрессия).

Выводы. Установленная экспрессия SARS-CoV-2, CD95 и ИЛ-6 в эндотелии и в макрофагах лёгких может свидетельствовать об ИЛ-6-индуцированном апоптозе этих структур у детей при COVID-19; у взрослых, вероятно, гибель эндотелиальных клеток опосредована в больше степени ФНО-α.

Деструкция эндотелия инициирует развитие капиллярно-альвеолярного блока, тканевой гипоксии, ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности.

Литература

1. *Kloc M., Ghobrial R.M., Kuchar E., Lewicki S., Kubiak J.Z. Development of child immunity in the context of COVID-19 pandemic // Clin Immunol. 2020; 217.*
2. *Loske J., Röhmel J., Lukassen S. et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children // Nat Biotechnol. 2022; 40: 319–324.*
3. *Насыров Р.А., Галичина В.А., Тимченко В.Н. и др. Патология легких у детей при длительно текущей новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Архив патологии. 2024; 86(1):36-43.*

Головнов Н.Е., Быхалов Л.С., Смирнов А.В., Паньшин Н.Г., Ситников И.В.

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ, КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград

Актуальность. Глобальная экспансия ВИЧ-инфекции в мире затронула Российскую Федерацию. По темпам прироста новых случаев ВИЧ-инфицирования Россия занимает одно из лидирующих мест на Европейском континенте. В России общее число выявленных случаев с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции превышает 1,3 млн. человек. Смертность от патологий, связанных с ВИЧ, продолжает оставаться на высоком уровне. Абсолютный показатель смертности от ВИЧ-инфекции в РФ с учетом новых территорий за 2023 год составил более 34,2 тыс. человек [1]. В Волгоградской области на конец 2023 года с накопительным эффектом зарегистрировано более 17 тыс. пациентов с ВИЧ-инфекцией [2]. Коэффициент смертности среди этой категории составил 7,4 на 100 тыс. населения. Основными вторичными коморбидными заболеваниями при ВИЧ-инфекции являются туберкулёз (до 90%), вирусные гепатиты (до 70%), патология ЖКТ (до 80%), патология кожных покровов и слизистых (до 80%), а также новообразования, которые наблюдаются у 10-40% пациентов [3].

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ вторичных коморбидных заболеваний у ВИЧ-инфицированных за период с 2011 по 2025 г.

Результаты. Злокачественные новообразования (ЗНО) выявлены у 170 пациентов с ВИЧ-инфекцией. При этом в 48,1% новообразования выявлены на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции (стадия 4А-4В). Необходимо отметить, дебют ЗНО наблюдался при снижении уровня CD4 Т-лимфоцитов <350 клеток /мкл. Возрастная характеристика соответствовала среднему медианному возрасту 39,8 лет. Гендерное распределение составило 42% мужчин и 58% женщин.

В структуре коморбидности ЗНО при ВИЧ-инфекции наиболее часто встречался рак шейки матки — 32 случая (18,8%). Морфологически данная опухоль в большинстве случаев была представлена плоскоклеточным неороговевающим раком в 84,4 %, кроме того, были представлены следующие гистологические типы: плоскоклеточный ороговевающий рак 12,5% и аденокарцинома 3,1%. ЗНО молочной железы обнаружено в 17 случаях (10%), гистологические варианты представлены дольковым раком и инвазивной карциномой неспецифического типа, при которой определялось превалирование случаев с наличием рецепторов к стероидным гормонам (люминальный молекулярно-биологический подтип) — 47 %, Her2/neu-позитивные карциномы составили до 29,4%, тройной негативный подтип — до 23,6%. Колоректальный рак был обнаружен в 8,8% (15 случаев), гистологические варианты были представлены аденокарциномами; рак легкого составил 9,6% (22 случая), гистологические варианты представлены плоскоклеточным раком, аденокарциномой, нейроэндокринными злокачественными новообразованиями (высоко- и низкодифференцированными), необходимо отметить, что в 50% случаях гистотип опухоли являлся недифференцированным. Лимфопролиферативные заболевания выявлены в 15,3% (26 случаев): лимфома Ходжкина 8,8% (15 случаев), встречались классические формы: смешанно-клеточная, с лимфоидным преобладанием и формы с нодулярным склерозом; неходжкинские В-клеточные лимфомы составили 6,5% (11 случаев), представлены гистологическими вариантами в виде диффузной крупноклеточной лимфомы, плазмобластной лимфомы,

лимфомы маргинальной зоны, а также лимфомы Бёркитта. Были также выявлены: плоскоклеточный рак кожи 3,5% (6 случаев); меланома кожи 2,3%, (4 случая); карцинома яичника 2,3%, (4 случая), гистологические варианты: папиллярная серозная цистаденокарцинома и аденокарцинома; хронический лейкоз 1,7% (3 случая, представленных лимфоцитарным лейкозом и миелолейкозом); опухоли первично-множественных локализаций 3% (5 случаев); опухоли головы и шеи 1,2% (2 случая); рак мочевого пузыря 1,2% (2 случая); рак полового члена 1,2% (2 случая); опухоль яичка 1,2% (2 случая); рак анального канала 1,2% (2 случая); рак поджелудочной железы 1,7% (3 случая); рак щитовидной железы 2,3% (4 случая); дерматофибросаркома 1,2% (2 случая); саркома Капоши 0,6% (1 случай); рак пищевода 0,6% (1 случай); опухоли пищеварительного тракта выходящие за пределы одной локализации 0,6% (1 случай); опухоли забрюшинного пространства 0,6% (1 случай); злокачественное новообразование плаценты 0,6% (1 случай); тела матки 0,6% (1 случай); опухоль почки 0,6% (1 случай) в виде переходно-клеточного рака лоханки; опухоль ЦНС 0,6% (1 случай); опухоль конъюнктивы 0,6% (1 случай) и др. Необходимо отметить, что в 2,7% мы наблюдали сочетание опухолевого процесса с туберкулёзом легких с падением уровня CD4 Т-лимфоцитов в крови и нарушением их функциональной активности, что указывает на важнейшую роль уровня иммунодепрессии в патогенезе вторичных коморбидных заболеваний [4]. Кроме того, при анализе структуры коморбидности ЗНО у ВИЧ-инфицированных за 15-летний период (с 2011 по 2025 г.) в Волгоградской области обращает на себя внимание тот факт, что самыми частыми ЗНО оказались эпителиальные неоплазии, такие как, рак шейки матки, рак молочной железы, рак легкого. На втором месте по частоте выявления были лимфомы, причем количество случаев с лимфомой Ходжкина превысило число В-клеточных лимфом на 2,3%. Наконец, СПИД-индикаторное заболевание, саркома Капоши было выявлено в 0,6% случаев.

Заключение. Подобная структура коморбидности ЗНО у ВИЧ-инфицированных отличается от классического преобладания в данной группе пациентов В-клеточных лимфом и саркомы Капоши, что рассматривается нами как проявление патоморфоза ВИЧ-инфекции и связано с широким использованием в схемах лечения антиретровирусной терапии, а также значительной приверженностью пациентов исследуемых медико-социальных групп к лечению.

Литература

1. *Кравченко А.В., Ладная Н.Н., Шахгильдян В.И., и др. Причины летальных исходов среди лиц, инфицированных ВИЧ, в Российской Федерации в 2022–2023 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2025. №3. С. 6-12.*
2. *Головнов Н.Е., Быхалов Л.С., Смирнов А.В. и др. Особенности эпидемиологии и морфологическая характеристика онкологических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Волгоградской области // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2024. № 4. С. 66-70.*
3. *Быхалов Л. С., Смирнов А. В. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе на разных стадиях ВИЧ-инфекции. Вестник Волгоградского медицинского университета 2014. №2. С. 27-31.*
4. *Пархоменко Ю.Г., Смирнов А.В., Быхалов Л.С. и др. Патоморфологические особенности поражения органов при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-COV-2 // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2020. № 2. С. 52-57.*

Габараев С.Э.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТОГО РУСЛА ВОРСИН ХОРИОНА ПРИ ОЖИРЕНИИ У БЕРЕМЕННЫХ

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Ожирение у беременных ассоциировано с плацентарной дисфункцией, повышением частоты осложнений гестации, неблагоприятными перинатальными исходами и долгосрочными метаболическими нарушениями у потомства.

Цель исследования. Выявить взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) беременной и морфологическими характеристиками ворсинчатого хориона с акцентом на параметры сосудистого русла.

Материалы и методы. Проанализировано 60 случаев одноплодной беременности с живорождением в сроке 37–40 недель.

В зависимости от ИМТ беременной сформированы четыре группы: контрольная (ИМТ 20–25 кг/м², n=15) и три группы ожирения — I (ИМТ 30–35 кг/м², n=15), II (ИМТ 35–40 кг/м², n=15) и III (ИМТ > 40 кг/м², n=15). Изучена медицинская документация родильниц. Проведён морфологический анализ ворсинчатого хориона и сосудистого русла ворсин на гистологических срезах плацент с применением окраски гематоксилином и эозином.

Результаты. Статистически значимых различий по плацентарно-плодовому коэффициенту (ППК), массе плацент и массе новорождённых между группами не выявлено (таблица 1).

Таблица 1. Перинатальные данные по группам контроля и ожирения

	Контроль (M ± SD)	Группа I (M ± SD)	Группа II (M ± SD)	Группа III (M ± SD)
Возраст женщины	33,1 ± 4,4	31,3 ± 4,5	34,3 ± 5,2	32,1 ± 5,2
ИМТ (кг/м²)	23 ± 1,2	32,8 ± 1,1*	36,8 ± 1,6*	43 ± 3,9*
Вес плаценты (гр.)	546 ± 108	581 ± 138	548 ± 128	548 ± 112
Вес при рождении (гр.)	3332 ± 366	3445 ± 319	3349 ± 343	3461 ± 356
ППК	0,16 ± 0,02	0,16 ± 0,04	0,17 ± 0,03	0,17 ± 0,03
Примечание: * – p < 0,05 (при сравнении с контрольной группой)				

В группе III достоверно чаще преобладающим типом ворсин являлись промежуточные ворсины. В группах ожирения чаще регистрировались случаи замедленного и ускоренного созревания ворсин, однако различия не достигли статистической значимости. Терминальные ворсины в группах II и III характеризовались достоверно большим количеством сосудов, а в группе III — также достоверно большим количеством синцитиокапиллярных мембран (таблица 2).

Таблица 2. Количество сосудов и синцитиокапиллярных мембран (СКМ) в ворсинах терминального и зрелого промежуточного типа

Me		Контроль		Группа I		Группа II		Группа III	
		IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	
Терминальные ворсины	Сосуды	3,0	0,3	3,3	0,8	3,2 *	0,5	3,3 *	0,9
	СКМ	2,3	0,6	2,1	0,6	2,1	0,9	2,7 *	0,6
Зрелые промежуточные ворсины	Сосуды	4,0	0,4	3,6	0,7	3,8	0,8	3,9	1,0
	СКМ	1.9	1,0	1,7	0,8	2,7	0,8	1,5	0,8
Примечание: * – p < 0,05 (при сравнении с контрольной группой).									

В этих же группах отмечено статистически значимое уменьшение площади и периметра стромы ворсин, а также площади и диаметра просветов сосудов дистальных ворсин. (Таблица 3.)

Таблица 3. Значения площади (S) и периметра (P) поперечного сечения стромы ворсин, площади (S) и диаметра (d) поперечного сечения сосудов дистальных ворсин

		Контроль (M ± SD)	Группа I (M ± SD)	Группа II (M ± SD)	Группа III (M ± SD)
Строма стволовых ворсин	S (мкм²)	65547 ± 14262	57478 ± 12539	39560 ± 11986 *	36907 ± 11814 *
	P (мкм)	1007 ± 195	909 ± 165	723 ± 131 *	692 ± 166 *
Строма промежуточных ворсин	S (мкм²)	5136 ± 1487	4855 ± 1483	4210 ± 1324	3287 ± 904 *
	P (мкм)	266 ± 55	245 ± 47	238 ± 43	192 ± 35 *
Строма терминальных ворсин	S (мкм²)	2742 ± 639	2438 ± 743	2372 ± 528	1965 ± 457 *
	P (мкм)	173 ± 34	168 ± 37	154 ± 28	150 ± 21 *
Сосуды терминальных ворсин	S (мкм²)	420 ± 106	361 ± 86	295 ± 77 *	246 ± 56 *
	d (мкм)	23 ± 2,8	21,3 ± 2,5	19,2 ± 2,5 *	17,6 ± 2 *
Сосуды промежуточных ворсин	S (мкм²)	318 ± 73	288 ± 78	251 ± 78 *	194 ± 57 *
	d (мкм)	20 ± 2,3	19 ± 2,6	17,6 ± 2,8 *	15,5 ± 2,4 *
Примечание: * – p< 0,05 (при сравнении с контрольной группой).					

Стенки крупных сосудов стволовых ворсин в группах II и III были достоверно толще и демонстрировали дезорганизацию мышечной оболочки. В группе III площадь и диаметр просветов крупных сосудов оказались достоверно меньше.

Заключение. Выявленные морфологические изменения отражают характерную перестройку ворсинчатого хориона на фоне материнского ожирения. Эти изменения обнаруживаются даже при нормальных показателях массы плаценты и новорождённого, достигая наибольшей выраженности при ИМТ беременной более

40 кг/м². Дальнейшие исследования, включая анализ случаев с макросомией плода и мертворождением, могут стать основой для разработки методов профилактики неблагоприятных перинатальных исходов при ожирении у беременных.

Годовалова О.С.[1], Харламова А.С.[1], Прощина А.Е.[1], Кривова Ю.С.[1], Шахина М.Ю.[2], Андреева Е.Н[3], С.В. Савельев[1]

СУБВЕНТРИКУЛЯРНАЯ ЗОНА НЕОКОРТЕКСА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОДНОСТОРОННЕЙ КОРКОВОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ

[1] НИИ Морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

[2] ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского, Москва

[3] НКО АСМП «Национальное общество пренатальной медицины», Москва

Введение. Пороки развития коры головного мозга представляют собой гетерогенную группу врожденных структурных аномалий, возникающих вследствие нарушения процессов пролиферации нейронов, их миграции и последующей корковой организации. Данные о распространенности корковых мальформаций ограничены и варьируют в зависимости от диагностических критериев; тем не менее, общая заболеваемость оценивается в 1 случай на 3 000–5 000 новорожденных. Клиническая значимость этих аномалий чрезвычайно высока: они являются одной из основных причин тяжелой, трудно поддающейся терапии эпилепсии у детей и значительной задержки психомоторного развития [1,2]. Эпидемиологические и патофизиологические причины корковых мальформаций активно изучаются, однако до сих пор окончательно не установлены механизмы, лежащие в основе многих из этих состояний.

Целью работы было охарактеризовать морфологические и иммуногистохимические изменения субвентрикулярной зоны у плодов с односторонними корковыми мальформациями, сочетающимися с агенезией мозолистого тела, сопоставить с нормальным развитием неокортекса, предположить механизмы формирования патологии.

Материалы и методы. Проанализированы три случая односторонней корковой мальформации (20–21 ГН), 16 серий коронарных срезов головного мозга плодов без патологии ЦНС (9-20 ГН). Проведено гистологическое окрашивание по Нисслю, иммуногистохимическое окрашивание с маркерами GFAP, vimentin, SOX9, PAX6, Ki67. Во всех случаях с односторонним нарушением формирования коры у плода беременность была прервана по медицинским показаниям – агенезия мозолистого тела, сочетающаяся с нарушением формирования коры медиальной стенки полушария, была определена как патология нервной системы. В двух случаях выявлена межполушарная киста, а в одном случае – асимметричная межполушарная щель. Для одного из случаев был проведен полный экзомный анализ, не выявивший генетических нарушений.

Результаты. Во всех патологических случаях была продемонстрирована аномальная односторонняя извилистость с изменённым расположением прогениторных клеток субвентрикуляроной зоны. В зоне патологичных борозд и извилин клетки субвентрикулярной зоны формировали тяжи, направленные радиально к корковой пластинке, в нескольких местах пронзали ее насквозь, упираясь в маргинальную зону неокортекса. Приводится сравнение нормального формирования первичных складок неокортекса, возникающих в норме уже с 12 ГН и далее сглаживающихся в большей степени к 20 ГН [3]. Обсуждаются механические эффекты изменения давления на ранних сроках гестации как потенциального механизма описанных патологий. Описаны изменения субвентрикулярной зоны и ее потенциальная роль в развитии корковых мальформаций.

Литература

1. *Guerrini R., Dobyns W.B. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. Lancet Neurol. 2014 Jul;13(7): 710-26. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70040-7.*
2. *Barkovich A.J., Dobyns W.B., Guerrini R. Malformations of cortical development and epilepsy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 May 1;5(5):a022392. doi: 10.1101/cshperspect.a022392.*
3. *Godovalova, O., Proshchina, A., Kharlamova, A., Barabanov, V., Krivova, Y., Junemann, O., Shahina, M., Saveliev, S. (2024). Heterogeneity in the formation of primary and secondary visual fields during human prenatal development. Biol Res. Nov 28;57(1):93. doi: 10.1186/s40659-024-00576-0.*

Грозов Р.В., Коростелкина И.А.

РАЗВИТИЕ В РЕЦИДИВЕ БОГАТОЙ ЛИМФОЦИТАМИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ЖЕНЩИНЫ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ВОСЬМИЛЕТНЕЙ РЕМИССИИ ДВКЛ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Пациентка 87 лет с длительным анамнезом В-клеточного лимфопролиферативного заболевания. Первичный диагноз установлен осенью 2017 г. при обследовании по поводу В-симптоматики (снижение веса, потливость, выраженная общая слабость), асцита, образований передней брюшной стенки. Тогда же выявлено увеличение забрюшинных лимфатических узлом до максимальных размеров 42х30х50мм по данным МСКТ от октября 2017г., двусторонний гидроторакс, уплотнение в переднем средостении размерами 2,5х2,1см. В клиническом анализе крови лимфоцитоз не определялся. По данным иммунофенотипирования лимфоцитов крови, костного мозга, плевральной жидкости — 0,3%-3,8% лейкоцитов, патологическая популяция В-лимфоцитов с фенотипом фолликулярной лимфомы (CD45+CD19+dim lambda CD20+CD10+CD5-CD43-CD38+IgM-) или CD10+ ДВКЛ (диффузная В-крупноклеточная лимфома).

Материалы и методы. Выполнено гистологическое и иммуногистохимическое исследование образования передней брюшной стенки в области пупка – определяется тотальная экспрессия CD20, CD10, bcl2+, фокально bcl6+; отсутствие экспрессии в опухолевых клетках CD3, CD5, экспрессия в мелких реактивных лимфоцитах; EBV+ в единичных клетках, индекс пролиферативной активности (Ki67) составляет 80% — данные соответствуют диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме. Также по данным биопсии, выполненной при фиброколоноскопии — лимфоидные инфильтраты в слизистой толстой кишки. Установлен диагноз ДВКЛ IVB стадии с поражением внутригрудных, забрюшинных, тазовых лимфоузлов, ЖКТ, плевры.

С октября 2017г. проведено 6 курсов химиотерапевтического лечения по схеме R-CHOP и 2 курса R-CHOEP. По данным ПЭТ/КТ с 18FDG после окончания ИХЛ определяются единичные мелкие лимфоузлы в грудной клетке, что соответствует Deauville 3-4 (SUV 3.3) — без динамики при последующих ПЭТ/КТ без других патологических очагов. Ответ расценен как частичная ПЭТ-позитивная ремиссия. Затем пациентка получила 8 введений ритуксимаба до 2020г., далее выполняла МСКТ в 2022г. и 2023г., признаков прогрессии отмечено не было.

В октябре 2025г. обратилась с жалобами на появление отека левой нижней конечности, при этом отрицает снижение веса и другие симптомы В-клеточного заболевания. Со слов пациентки симптомы появились достаточно быстро, за несколько дней, без тенденции к дальнейшему нарастанию. Объективно: трофические нарушения кожи и лимфостаз левой голени, увеличение паховых лимфоузлов слева. По ультразвуковой допплерографии исключены тромбозы. По МСКТ с внутривенным контрастированием — забрюшиннная и тазовая лимфаденопатия, лимфаденопатия левой пахово-бедренной области до 3 см.

Выполнена трепанобиопсия пахового лимфоузла слева под УЗИ-контролем. Гистологическое и ИГХ исследования — инфильтрат на значительном протяжении с фолликулярным рисунком, во всем объеме биоптата — разрастания В-клеток (CD20+) со значительной примесью Т-клеток (CD3+, CD5+), В-клетки экспрессируют bcl-6, bcl-2, значительная их часть экспрессирует CD10; индекс пролиферативной активности (по Ki-67) составляет 10-20% в разных полях зрения – картина В-клеточной лимфомы низкой гистологической степени злокачественности, в целом соответствует фолликулярной лимфоме, рекомендована эксцизионная биопсия при прогрессировании опухоли.

Выполнено дообследование в 2026 г. ПЭТ/КТ с 18FDG — метаболически активная лимфаденопатия всех уровней сканирования, Deauville 5 (SUV 11,7). Выполнена эксцизионная биопсия левого аксиллярного лимфоузла. Гистологическое, ИГХ исследование – полная утрата гистологической структуры лимфатического узла с формированием зон диффузного и нодулярного распределения лимфоидных клеток; определяются малые, средние лимфоциты, «мумифицированные» клетки, одиночные крупные лимфогистиоцитарные клетки, «лакунарные» клетки, «целующиеся» ядра фолликулярно-дендритических клеток; лимфогистиоцитарные и «лакунарные» клетки экспрессируют CD30, значительно меньшее количество этих клеток экспрессирует CD15, CD20, PAX5. Маркеры CD45, CD3, ALK отрицательны — структура и иммунофенотип опухоли в наибольшей степени соответствуют богатой лимфоцитами классической лимфоме Ходжкина. Выполнена МСКТ с внутривенным контрастированием — шейная, подмышечная, внутригрудная, забрюшинная, паховая лимфаденопатия, без положительной динамики по сравнению с ПЭТ/КТ, небольшое увеличение отдельных конгломератов л\у.

Таким образом, имеет место гистологически, ИГХ-верифицированный диагноз — богатая лимфоцитами классическая Лимфома Ходжкина IIIA стадии de novo после восьмилетней ремиссии ДВКЛ с большим

опухолевым объемом, осложненный выраженным лимфостазом левой нижней конечности, трофическими нарушениями кожи левой голени.

Инициирована префаза в режиме CP (циклофосфамид 200 мг/сут, преднизолон 50 мг/сут). Отмечена редукциия размеров околоушного лимфоузла слева, пахового конгломерата лимфоузлов слева, снижения плотности отека левой нижней конечности. Выполнена инфузия ингибитором PD1 – ниволумабом. Позже пациентка выписана в удовлетворительном состоянии для амбулаторного наблюдения на межкурсовом этапе.

Заключение. Настоящее наблюдение представляет интерес, так как у пациентки старческого возраста в рецидиве имеет место изменение нозологической формы лимфопролиферативного заболевания с ДВКЛ на богатую лимфоцитами классическую лимфому Ходжкина.

Литература

1. *World Health Organization Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, 2022 (5th edition).*

Гутырчик Н.А.[1,3], Кактурский Л.В.[1], Лысенко А.В.[2]

ГИСТОПАТОЛОГИЯ И УЛЬТРАСТРУКТУРА МИОКАРДА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ НА ОПЕРАЦИОННОМ МАТЕРИАЛЕ

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

[2]ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского», Москва

[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

Введение. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) характеризуется выраженной гетерогенностью клинических проявлений и неблагоприятным прогнозом, обусловленным высоким риском внезапной сердечной смерти и сердечной недостаточности [2]. Традиционно ключевыми морфологическими признаками заболевания считаются гипертрофия и дезориентация кардиомиоцитов, а также интерстициальный фиброз [2]. Современные исследования подчеркивают самостоятельную прогностическую значимость выраженности выявляемых при гистологическом исследовании изменений, включая фиброз и патологию интрамуральных коронарных артерий [2]. Внедрение новых методов визуализации, таких как магнитно-резонансная томография с оценкой внеклеточного объема, позволяет проводить неинвазивную оценку диффузного фиброза, однако прямое сопоставление с данными гистологии остается «золотым стандартом» понимания морфологического субстрата болезни [1].

Цель. Охарактеризовать гистопатологические и ультраструктурные изменения ткани миокарда межжелудочковой перегородки, полученной при оперативном лечении ГКМП.

Материалы и методы. Исследованы образцы миокарда межжелудочковой перегородки, полученные интраоперационно. Для гистологического исследования материал фиксировали более 24 ч в 10%-ном нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин по стандартной схеме. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, по Маллори, комбинированной смесью по Ли. Препараты анализировали на световом микроскопе Olympus BX53F2C при увеличении Ч40–400. Для трансмиссионной электронной микроскопии образцы фиксировали в 2,5%-ном глутаровом альдегиде, дофиксировали 1%-ным OsO_4, контрастировали уранилацетатом и заливали в смесь эпон–аралдит.

Результаты. Гистологически отмечалась выраженная гипертрофия кардиомиоцитов с наличием крупных гиперхромных ядер и перинуклеарным просветлением саркоплазмы («эффект гало»). Выявлен характерный для ГКМП феномен disarray (хаотичная, разнонаправленная ориентация мышечных волокон). На фоне интерстициального отека наблюдалось разрастание фиброзной ткани диффузного и мелкоочагового характера, что подтверждено окрасками по Маллори и ван Гизону. Зафиксированы единичные лимфогистиоцитарные инфильтраты. На ультраструктурном уровне феномен disarray проявлялся утратой параллельной ориентации и дезорганизацией миофибрилл. В ядрах кардиомиоцитов определялась выраженная изрезанность кариолеммы и маргинация хроматина. Выявлено избыточное накопление гранул гликогена в саркоплазме.

Обсуждение. Полученные данные согласуются с существующими представлениями о морфологическом субстрате ГКМП, включая гликогенозы и другую патологию накопления, которые могут проявляться сходным фенотипом гипертрофии [3]. Выявленное накопление гликогена заслуживает особого внимания, поскольку отражает глубокие метаболические нарушения в кардиомиоцитах, связанные с мутациями саркомерных генов, и вносит вклад в развитие болезни [3]. Интерстициальный фиброз и хроническое воспаление, описанные

в нашей работе, являются ключевыми факторами прогрессирования заболевания, приводя к диастолической дисфункции и ремоделированию левых отделов сердца [5]. Наличие лимфогистиоцитарной инфильтрации отражает роль иммунного компонента в ремоделировании внеклеточного матрикса, что открывает новые потенциальные мишени для терапии [4].

Заключение. Гистопатологические и ультраструктурные изменения миокарда при ГКМП характеризуются комплексом признаков: феноменом disarray, гипертрофией кардиомиоцитов с характерными изменениями ядер, эффектом гало, интерстициальным фиброзом, отеком и избыточным накоплением гранул гликогена. Выявленные изменения, включая хроническое воспаление, являются морфологической основой для диастолической дисфункции и жизнеугрожающих аритмий.

Дальнейшее изучение корреляции между выраженностью этих гистологических паттернов и клиническими исходами, в том числе с применением методов неинвазивной визуализации фиброза, необходимо для совершенствования стратификации риска у пациентов с ГКМП [1].

Литература

1. *Bakermans A.J. et al. A comparison of myocardial magnetic resonance extracellular volume mapping at 3 T against histology of tissue collagen in severe aortic valve stenosis and obstructive hypertrophic cardiomyopathy // MAGMA. – 2023. – Vol. 36, № 5. – P. 701-709.*
2. *Jadam S. et al. Association of Histologic Findings With Long-Term Outcomes in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Undergoing Surgical Myectomy // JACC Heart Fail. – 2025. – Vol. 13, № 4. – P. 631-640.*
3. *Hu D. et al. Identification, clinical manifestation and structural mechanisms of mutations in AMPK associated cardiac glycogen storage disease // EBioMedicine. – 2020. – Vol. 54. – P. 102723.*
4. *Ibrahim A.M. et al. Matrisome remodeling in the myocardium of hypertrophic cardiomyopathy; novel targets for molecular diagnostics // Front Cell Dev Biol. – 2025. – Vol. 13. – P. 1641584.*
5. *Tondi L. et al. Interstitial fibrosis is associated with left atrial remodeling and adverse clinical outcomes in selected low-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy // Int J Cardiol. – 2024. – Vol. 408. – P. 132135.*

Д

Демура Т.А., Романовская А.Д., Авраамова С.Т., Арчакова Д.А.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЫХ ЦИФРОВЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ПРЕПОДАВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ В ИНСТИТУТЕ КЛИНИЧЕСКОЙ МОРФОЛОГИИ И ЦИФРОВОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПРИМЕРЕ ПЛАТФОРМЫ «АРХИТЕКТОНИКА»

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. Система медицинского образования в РФ сталкивается с системными проблемами при подготовке кадров по дисциплине «Патологическая анатомия»:

1. Дефицит и износ физического фонда: более 350 медицинских кафедр по всей стране используют устаревшие микроскопы и неинформативные, выцветшие микропрепараты.

2. Ограниченность рабочего места: обучение привязано к аудиториям, что не позволяет студентам заниматься самостоятельно в удобное для них время.

3. Субъективность и «слепая» проверка: оценка практических навыков (нахождение и идентификация структур на препарате) проводится преподавателем без единой объективной метрики, что приводит к высокой нагрузке на педагога.

4. Отсутствие системы аналитики: нет инструментов для сбора данных об успеваемости и формирования персонализированных отчетов для студентов.

5. Неадаптированность зарубежных LMS: иностранные системы управления образованием не учитывают специфику российских медицинских образовательных программ и ФГОС.

Отечественное программное обеспечение «Архитектоника» комплексно решает выявленные проблемы.

Материалы и методы исследования. Целевой аудиторией для использования платформы являются медицинские высшие образовательные учреждения (ВУЗы), преподаватели морфологических дисциплин, студенты медицинских ВУЗов 1-6 курсов (все курсы, где изучаются дисциплины «Гистология» и «Патологическая анатомия»).

Результаты. В платформе «Архитектоника» разработаны и внедрены все ключевые модули: виртуальная микроскопия, автоматизированная проверка практических навыков, модуль искусственного интеллекта (ИИ) «Сократический диалог». Создан виртуальный микроскоп с библиотекой из 410 сканов высокого разрешения, созданной под российскую образовательную программу. Разработана автоматизированная проверка практических навыков — уникальный модуль, где студент наносит разметку на виртуальный препарат (например, выделяет зону новообразования), а система автоматически сравнивает её с эталонной разметкой преподавателя (метод пересечения контуров) и мгновенно выдает результат. ИИ-модуль «Сократический диалог» на основе RAG-архитектуры не просто выдает ответ, а ведет со студентом диалог, задавая заранее прописанные преподавателем вопросы. Это формирует клиническое мышление через самостоятельные рассуждения, а не простое запоминание. Также система позволяет постоянно обновлять библиотеку сканов и предоставляет персонализированные отчеты об успеваемости для студентов и преподавателей. Проведено успешное пилотирование платформы «Архитектоника» в Сеченовском Университете. Студенты получили доступ к интерактивным модулям и виртуальным микроскопам, что позволило сделать образовательный процесс более наглядным и интересным. Студенты отмечали, что благодаря наличию сканов микропрепаратов, многие морфологические структуры стали понятнее, поскольку есть возможность увеличить и детально изучить весь микропрепарат. Автоматизированная проверка практических навыков позволяет самостоятельно выявить слабые места и сразу же их устранить. Поскольку доступ к платформе «Архитектоника» возможен в любое время суток с любого устройства, студенты могут регулярно самостоятельно готовиться к занятиям и коллоквиумам, что способствует лучшему усвоению материала.

Выводы. «Архитектоника» — это отечественная LMS (система управления образованием), созданная для цифровой трансформации медицинского образования. Платформа заменяет устаревшее оборудование и малоинформативные микропрепараты на виртуальный микроскоп с обширной библиотекой высококачественных сканов. Ключевое отличие — наличие автоматизированной системы оценки практических навыков (на основе сравнения разметки) и ИИ-модуля «Сократический диалог», который формирует клиническое мышление у будущих врачей. Внедрение платформы «Архитектоника» способствует более глубокому пониманию учебного материала, развитию практических навыков и повышению общего уровня подготовки студентов. В целом, использование цифровых технологий в образовательном процессе делает обучение интерактивным и интересным, что повышает мотивацию студентов к учебе и улучшает их знания патологической анатомии.

Дунаева Е.Р., Смольянникова В.А.

ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Актуальность. Грибовидный микоз (ГМ) является первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомой кожи (ТКЛК), характеризующейся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с наличием церебриформных ядер, и сопровождающейся этапностью развития клинических проявлений. На ранних стадиях заболевания ГМ не редко обладает клинико-морфологическим сходством с различными доброкачественными дерматозами, что вызывает значительные трудности в диагностике [1]. Несмотря на имеющиеся диагностические алгоритмы ГМ, до сих пор существуют трудности в своевременной постановке диагноза, что определяет актуальность поиска новых диагностических маркеров, а также расширение и совершенствование имеющихся на сегодняшний день панелей иммуногистохимической диагностики ТКЛК. Наше внимание привлек наиболее перспективный на наш взгляд маркер CADM1.

Цель исследования. Изучить экспрессию молекулы клеточной адгезии 1 (CADM1) в опухолевых клетках кожи у больных грибовидным микозом и в группе сравнения.

Материалы и методы. В данное исследование было включено 65 пациентов в возрасте от 18 до 86 лет, из них 35 пациентов — с диагнозом ГМ и 30 пациентов с мелкобляшечным парапсориазом. Всем пациентам провели гистологическое, иммуногистохимическое исследование, молекулярно-генетическое исследование Т-клеточной клональности для подтверждения диагноза. Анализ показателей CADM1 в группе исследования проводился путем получения у всех пациентов инцизионных биопсий кожи, взятых в участках наиболее выраженных проявлений заболевания. Для изготовления парафиновых блоков материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки по стандартным протоколам. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах с поликлональными кроличьими антителами CADM1 (Cloud-Clone Corp., США) в соответствии с инструкцией производителя. Для количественной оценки результатов использовали программное обеспечение QuPath v0.5.1 (Шотландия), с помощью которого определяли процент клеток с положительным окрашиванием. Статистический анализ данных был проведен посредством языка программирования Python с помощью библиотек scipy и statsmodels, графики – Python библиотека matplotlip на платформе Google Colaboratory (Google Research, США).

Результаты. По результату количественной оценки положительно окрашенных клеток уровень экспрессии молекулы CADM1 варьировал от 0% до 90%. Среднее значение экспрессии в группе ГМ составило 59.4%. Наиболее часто встречалось значение экспрессии 70% (у 10 из 35 пациентов). Описательная статистика продемонстрировала кардинальное различие между группами. В группе парапсориаза медиана экспрессии CADM1 составила 0%, в то время как в группе ГМ медиана была достоверно выше и составила 60%. Для статистической оценки различий между группами был применен непараметрический U-критерий Манна-Уитни в связи с ненормальным распределением данных в группе сравнения. Сравнение уровня экспрессии CADM1 выявило более высокие значения в группе лимфомы по сравнению с группой парапсориаза ($U = 40$). Анализ выявил статистически значимое различие между группами – $p<0{,}0001$ ($p=4.6*10^{-17}$). Рассчитанный размер эффекта (r) составил 0.93, что указывает на сильную связь между высоким уровнем экспрессии CADM1 и диагнозом ГМ. Для сравнения средних значений экспрессии CADM1 между группами был применен t-критерий Уэлча, учитывающий неравенство дисперсий и размеров выборок. Анализ выявил статистически значимое различие между группой пациентов с лимфомой ($M = 59.43\%$, $SD = 21.84$) и группой с парапсориазом ($M = 6.67\%$, $SD = 8.02$), $t(44) = 13.28$, $p < 0.0001$.

Заключение. Несмотря на сходство клинической картины и морфологических изменений на ранней стадии грибовидного микоза и мелкобляшечного парапсориаза, отмечалась значительная разница в реакции на маркер CADM1. Определение данного маркера в коже может лежать в основе диагностических алгоритмов, направленных на раннюю диагностику грибовидного микоза, и может быть рекомендована для использования в практике врачей.

Литература

1. *Демина О.М., Акилов О.Е., Румянцев А.Г. Т-клеточные лимфомы кожи: современные данные патогенеза, клиники и терапии // Онкогематология 2018;13(3):25–38 // doi:10.17650/1818-8346-2018-13-3-25-38.*

Дъячук Е.Е., Агеева Т.А.

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, АНО «Региональный центр высоких медицинских технологий», Новосибирск

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) — это диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ), возникающая первично в пределах ЦНС [1]. Данная опухоль выделена в отдельную главу ВОЗ классификации опухолей гематолимфоидной ткани и имеет ряд эпидемиологических, патогенетических и молекулярно-биологических особенностей. Кроме того, говоря о ПЛЦНС, нельзя не учитывать значение гематоэнцефалического барьера, который играет ключевую роль как в патогенезе, так и в лечении данной опухоли [2]. Поэтому логично предположить, что и опухолевое микроокружение ПЛЦНС будет иметь свои отличительные черты.

Цель работы. Сравнить клеточный состав микроокружения в первичных лимфомах ЦНС и в метастазах аденокарциномы в ЦНС.

Материалы и методы. Проведено исследование послеоперационного материала 10 пациентов с подтвержденной ПЛЦНС в возрасте от 51 до 77 (средний возраст 66,4±3, 6 женщин и 4 мужчины). В группу контроля вошли 10 пациентов от 49 до 71 года (средний возраст 59,4±2,6; 4 женщин и 6 мужчин) с метастазами аденокарциномы в головном мозге. В данных двух группах была проведена оценка клеточного состава воспалительного инфильтрата в перитуморозной и интратуморозной зоне с помощью метода иммуногистохимии. Для иммунофенотипирования клеток инфильтрата из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3-4 мкм, помещали на высокоадгезивные стекла и окрашивали ручным способом в соответствии с протоколом производителя. Окрашивание проводили с антителами CD3 (клон MRQ-39, Cell Marque), CD4 (клон SP35, Ventana), CD8(клон 144B, Dako), CD68(клон PG-M1, Dako) и CD38(клон SPC32, Novocastra), CD20(клон SP32, Cell Marque). В полученных иммуногистохимических препаратах оценивали плотность клеточной инфильтрации в перитуморозной и интратуморозной зоне, а также клеточный состав инфильтрата в данных зонах. Подсчеты проводились в 1мм^2. Проверка полученных показателей выявила нормальный закон распределения значений, поэтому данные представлены в виде M±m, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического. Достоверность сравниваемых величин оценивали по критерию Стьюдента. Обсуждались результаты с достоверностью различий p≥0,05. У пациентов с ПЛЦНС (табл. 1) наблюдали достоверно более высокую плотность воспалительной инфильтрации в интратуморозной зоне (1122±214,4 клеток на 1 мм^2), по сравнению с перитуморозной зоной (605,8±223,6 клеток на 1 мм^2). В клеточном составе микроокружения как в перитуморозной, так и в интратуморозной зоне преобладали макрофаги, доля которых составила соответственно 52,7% и 55,7% от общей плотности. Среди Т-лимфоцитов наблюдалось преобладание CD8+ цитотоксических лимфоцитов над CD4+ Т-хелперами.

Таблица 1. Характеристика клеточного состава опухолевого микроокружения в ПЛЦНС

	M±m (клеток на 1 мм^2)	
	Перитуморозная зона	Интратуморозная зона
CD3	282±114,6 (46%)	491,8±114,7 (43,8%)
CD4	108,4±36,7 (17,9%)	220,6±107 (19,6%)
CD8	173,6±75 (28,1%)	271,2±75,9 (24,2%)
CD68	319±113,6 (52,7%) *	625±125,8 (55,7%) *
CD38	4,8±0,9 (1,3%)	5,2±1,7 (0,5%)
Плотность инфильтрации	605,8±223,6*	1122±214,4*

Примечание: *- различия статистически значимы (p≥0,05).

В группе пациентов с метастазами аденокарциномы в головной мозг наблюдали иную картину (табл. 2): отмечали достоверно более высокая плотность инфильтрации в перитуморозной зоне (1022±48,6 клеток на 1 мм^2), по сравнению с интратуморозной зоной (487±94 клеток на 1 мм^2). В контрольной группе среди состава клеточного микроокружения значительно преобладали Т-лимфоциты (79,8% и 74,2%). Среди Т-лимфоцитов преимущественное большинство составили цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты, как и в группе ПЛЦНС. Количество CD38+ плазматических клеток оказалось небольшим в обоих группах. Но в группе с метастазами аденокарциномы инфильтрация плазматическими клетками была выше, чем в группе с ПЛЦНС, и отмечали преобладание плазмоцитов в перитуморозной зоне.

При окрашивании с CD20 выявляли небольшое количество рассеянных В-лимфоцитов. Однако достоверно оценить и сравнить количество В-лимфоцитов в обеих группах невозможно ввиду того, что опухолевые клетки при ПЛЦНС экспрессируют CD20.

Таблица 2. Характеристика клеточного состава опухолевого микроокружения в метастазах аденокарциномы в головной мозг

	M±m (клеток на 1 мм²)	
	Перитуморозная зона	Интратуморозная зона
CD3	816,5±37,6 (79,8%)	361,5±43,6 (74,2%)
CD4	343±6 (33,6%)	162±50 (33,3%)
CD8	463,5±43 (46,2%)	188,5±4 (40,9%)
CD68	173,5±18,3 (16,9%)	117±48,6 (24%)
CD38	32±7,3 (3,3%)	8,5±2 (1,8%)
Плотность инфильтрации	1022±48,6*	487±94*

Примечание: *- различия статистически значимы (p≥0,05).

Таким образом, на основании данной небольшой группы пациентов можно сделать следующие выводы:

- при ПЛЦНС большая плотность воспалительной инфильтрации наблюдается в интратуморозной зоне по сравнению с метастазами аденокарциномы, где инфильтрация более плотная в перитуморозной зоне.
- среди клеток опухолевого микроокружения ПЛЦНС преобладают CD68+ макрофаги.
- основную долю лимфоидных элементов составляют Т-лимфоциты, представленные преимущественно CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Несмотря на общую локализацию опухолей в головном мозге клеточный состав и плотность микроокружения ПЛЦНС и метастазов аденокарциномы различаются. Опухолевое микроокружение ПЛЦНС представляет собой сложную и уникальную систему, изучение и понимание которой открывает путь к разработке таргетных иммунотерапевтических стратегий для лечения этих агрессивных опухолей.

Литература

1. *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11).*
2. *Зяблицкая Е.Ю., Кубышкин А.В., Сорокина Л.Е., Серебрякова А.В., Алиев К.А., Максимова П.Е., Лазарев А.Э., Балакчина А.И., Головкин И.О. Клеточное микроокружение как объект таргетной терапии злокачественных новообразований. Успехи молекулярной онкологии. 2023;10(4):8-20.*

Дуб А.А., Шалупова Ю.В., Сычугов Г.В., Сычугов А.Г.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА В ТКАНЯХ СРЕДНЕГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И БЕЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) — является одним из наиболее распространённых нейродегенеративных заболеваний и характеризуется поражением нигростриарной допаминэргической системы с образованием патологических включений — телец Леви[1]. Один из наиболее часто описываемых механизмов развития БП — нарушение агрегации альфа-синуклеина и его избыточное накопление в виде патологических включений [2]. Альфа-синуклеин является пресинаптическим белком, который участвует в процессах везикулярного транспорта, и находится в большом количестве в головном мозге в отростках нервных клеток, нейронах и в меньшей степени в глиальных клетках. При воздействии этиологических факторов, приводящих к стрессу, происходят мутации в генах, кодирующих синтез альфа-синуклеина и образуются его патологические формы. Клетки микроглии участвуют в удалении избыточных накоплений альфа-синуклеина [3].

Цель исследования. Провести сравнительный анализ экспрессии альфа-синуклеина в тканях среднего мозга у пациентов с прижизненно установленным диагнозом болезни Паркинсона и у пациентов без болезни Паркинсона.

Материалы и методы. В исследование включили образцы ткани среднего мозга, полученные при проведении аутопсии за период 2018-2022 годов от пациентов пожилого и старческого возраста от 68 до 82 лет. 30 образцов были взяты на исследование у пациентов с установленным прижизненным диагнозом БП и 30 образцов

были взяты у пациентов без диагноза болезнь БП. Критериями исключения являлись: наличие других установленных нейродегенеративных заболеваний, наличие в анамнезе клинических проявлений деменции, других когнитивных нарушений, возраст менее 65 лет. Всем пациентам выполнено гистологическое исследование аутопсийного материала с применением иммуногистохимического исследования с использованием поликлональных антител «AlphaSynuclein» фирмы Invitrogen, США. Оценивалась интенсивность и медиана площади экспрессии альфа-синуклеина в нейронах среднего мозга, глиальных клетках и нейропиле. Изображения были оцифрованы с помощью гистосканера NanoZoomer S360 фирмы Hamamatsu. Морфометрия проводилась с применением программы для анализа и обработки изображений ImageJ. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics 23. Визуально было выделено 3 степени уровня экспрессии: оттенки коричневого цвета – высоковыраженная интенсивность экспрессии, оттенки оранжевого — умеренновыраженная экспрессия, оттенки желтого — слабовыраженная экспрессия. Достоверность различий исследовалась с помощью критерия Манна-Уитни (различия считались достоверными при $p<0,05$). Для исключения ложноположительных результатов произведенных сравнений рассчитывалась поправка Бонферрони ($p<0,001$).

Результаты и обсуждение. Медиана (Me) возраста пациентов составила 74 (69,75;77) года. В нейронах среднего мозга в обоих группах в 100% клеток регистрировалась диффузная цитоплазматическая экспрессия альфа-синуклеинаи преобладала умеренно выраженная экспрессия: для пациентов без БП составила [Me=59,11% (52,85;63,47)], для пациентов с БП — [Me=44,57%. (37,68;51,44)]. Были обнаружены статистически значимые различия в уровнях выраженной и слабовыраженнойинтранейрональной экспрессии альфа-синуклеина ($p<0,001$ по критерию U Манна-Уитни): у пациентов с ПБ площадь интенсивной экспрессии [Me=37,395% (30,25;41,74)] в 2,78 превышала площадь интенсивной экспрессии у пациентов без БП [Me=13,47%(9,64;18,29)], площадь слабовыраженной экспрессии у пациентов с ПБ[Me=17,43% (14,78;19,71)] определялась в 1,5 раза меньше, чем у пациентов без БП [Me=25,96% (21,73;30,63)]. Суммарно у пациентов с БП преобладала выраженная и умеренно выраженная цитоплазматическая интранейрональная экспрессия альфа-синуклеина [Me=81,96% (77,94;84,92)], а у пациентов без БП — умеренновыраженная и слабовыраженная экспрессия [Me=85,07% (81,64;88,06)]. В нейропиле среднего мозга обоих группах регистрировалась 100% диффузная цитоплазматическая экспрессия альфа-синуклеина в площади срезов, и преобладала умеренно выраженная экспрессия: для пациентов без БП [Me=54,23% (40,85;66,16)], для пациентов с БП [Me=44,32% (37,94;51,85)]. Были обнаружены статистически значимые различия в уровне выраженной и слабовыраженной экспрессии альфа-синуклеина ($p<0,001$ по критерию U Манна-Уитни): у пациентов с БП площадь интенсивной экспрессии [Me=17,46% (14,24;21,49)] значительно превышала площадь интенсивной экспрессии у пациентов без БП, у которых она определялась в единичных случаях [Me= 0% (0;1,23)], площадь слабовыраженной экспрессии у пациентов с БП [Me= 35,12% (27,22;42,89)] определялась в 1,3 раза меньше, чем у пациентов без БП [Me=45,07% (40,85;57,58)].

Суммарно у пациентов в обоих группах преобладала слабовыраженная и умеренно выраженная цитоплазматическая экспрессия альфа-синуклеина: [Me=79,44% (73,12;84,65)] у пациентов с БП и [Me=99,3% (97,14;99,8)] у пациентов без БП. В глиальных клеткахв обоих группах регистрировалась очаговая цитоплазматическая экспрессия альфа-синуклеина, и преобладала слабовыраженная экспрессия: для пациентов без БП [Me=10% (7,5;11)], для пациентов с БП [Me=15% (12,5;19,5)]. Были обнаружены статистически значимые различия в уровне слабовыраженной и умеренно выраженной экспрессии альфа-синуклеина ($p<0,001$ по критерию U Манна-Уитни): у пациентов с БП площадь слабовыраженной экспрессии в 1,5 превышала площадь интенсивной экспрессии у пациентов без БП площадь умеренно выраженной экспрессии у пациентов с БП [Me=3% (2;4)] в 3 превышала площадь интенсивной экспрессии у пациентов без БП [Me=1% (0;1)]. В результате исследований были получены данные, соответствующие научной литературе [1, 2, 3].

Заключение. У пациентов с БП и у пациентов без БП определяется диффузная экспрессия альфа-синуклеина в нейронах и в нейропиле среднего мозга, однако у пациентов с БП интенсивность экспрессии маркера статистистически значимо выше. У пациентов в обеих группах определяется слабовыраженная очаговая экспрессия альфа-синуклеина в клетках глии, однако у пациентов с БП процент клеток, в которых определяется слабовыраженная и умеренно выраженная экспрессия, значимо больше.

Литература

1. *Du XY, Xie XX, Liu RT. The Role of α-Synuclein Oligomers in Parkinson's Disease. Int J Mol Sci. 2020 Nov 17;21(22):8645. doi: 10.3390/ijms21228645. PMID: 33212758; PMCID: PMC7697105.*
2. *Сальков В.Н., Худоерков Р.М., Воронков Д.Н., Соболев В.Б. Морфохимическое исследование альфа-синуклеина, железа и железосодержащих белков в черном веществе головного мозга при болезни Паркинсона//Архив патологии. 2022. №2. С.13-19. Salkov VN, Khudoyerkov RM, Voronkov DN, Sobolev VB. Morphochemical study of alpha-synuclein, iron and iron-containing proteins in the substantia nigra of the brain in Parkinson's disease. Russian Journal of Archive of Pathology. 2022;84(2):13-19. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/patol20228402113.*

3. *Deyell JS, Sriparna M, Ying M, Mao X. The Interplay between α-Synuclein and Microglia in α-Synucleinopathies. Int J Mol Sci. 2023 Jan 27;24(3):2477. doi: 10.3390/ijms24032477. PMID: 36768798; PMCID: PMC9916729.*

Даурова М.А., Урусова Л.С.

МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ФЕОХРОМОЦИТОМЫ/ПАРАГАНГЛИОМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва

Введение. Феохромоцитома/параганглиома (ФХЦ/ПГ) представляет собой группу редких нейроэндокринных опухолей хромаффинной ткани. Несмотря на низкую встречаемость, данные опухоли имеют существенное клиническое значение вследствие гормональной активности, риска сердечно-сосудистых осложнений, рецидивирования и метастатического распространения. Согласно современным представлениям, все ФХЦ/ПГ рассматриваются как новообразования с потенциально злокачественным биологическим поведением, однако достоверно предсказать метастатический потенциал на этапе первичной диагностики до настоящего времени затруднительно [1, 2].

Одной из ключевых клинико-морфологических проблем остается отсутствие универсальных критериев агрессивного течения ФХЦ/ПГ. Рутинное морфологическое исследование подтверждает диагноз, но не позволяет надежно стратифицировать риск. Шкалы PASS, GAPP и их модификации обладают ограниченной воспроизводимостью и зависят от субъективной оценки отдельных признаков. Отдельные иммуногистохимические и молекулярно-генетические маркеры, включая Ki-67 и SDHB-статус, имеют важное значение, но не формируют самостоятельную полноценную прогностическую систему [3].

В последние годы активно развивается направление интеграции клинических, радиологических, патоморфологических и молекулярно-генетических данных с использованием методов искусственного интеллекта. Тем не менее существующие исследования ФХЦ/ПГ чаще ограничены отдельными блоками данных, небольшими выборками или конкретными молекулярными подтипами, что не позволяет внедрить единую систему оценки риска в клиническую практику [4, 5].

Целью исследования является разработка и валидация мультимодальной прогностической системы, позволяющей оценивать биологический потенциал феохромоцитомы/параганглиомы, прогнозировать риск рецидива и метастазирования, а также оптимизировать персонализированную тактику наблюдения и лечения пациентов.

Материалы и методы. Исследование проводится на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России и включает ретроспективный анализ пациентов с морфологически верифицированной ФХЦ/ПГ после хирургического лечения. Формируется единая обезличенная база, объединяющая клинико-анамнестические данные, показатели метаболитов катехоламинов, результаты КТ/МРТ, патоморфологического и иммуногистохимического исследования, сведения о генетическом тестировании, рецидивировании и выживаемости. Радиологический блок включает стандартизацию изображений и извлечение радиомикс-признаков; морфологический и иммуногистохимический блоки – анализ PASS, Ki-67, паттернов роста, инвазии, некрозов, хромогранина А, синаптофизина, S100, SDHB, PDL-1, SSTR2/SSTR5. Полученные признаки будут интегрированы с молекулярно-генетическими данными для построения модели машинного обучения.

Результаты. На первом этапе проведена структуризация имеющейся базы пациентов с ФХЦ/ПГ и выделены основные модальности данных, пригодные для дальнейшего интегрированного анализа. В рабочий обезличенный массив включены 300 записей взрослых пациентов с доступными клинико-лабораторными, радиологическими, патоморфологическими, иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими полями различной степени заполненности. Медиана возраста пациентов в структурированном массиве составила 49 лет.

Предварительная оценка базы позволила определить наиболее перспективные блоки признаков для построения прогностической модели. К радиологическим параметрам отнесены размер опухоли, структура, некрозы и показатели плотности в фазы контрастирования. В патоморфологическом блоке особое значение имеют признаки васкулярной и капсулярной инвазии, инвазивного роста в жировую клетчатку, некроза, солидного и гнездного паттернов, фиброза, лимфоидной инфильтрации, митотической активности и ядерной атипии.

На основании сформированного массива определены ключевые направления последующего анализа: сопоставление морфологических паттернов с клиническим течением; оценка прогностической значимости Ki-67, PASS и SDHB-иммуногистохимии; изучение взаимосвязи радиологических и морфологических признаков; анализ ассоциации молекулярно-генетических изменений, включая SDHx-, RET-, VHL-, NF1-, TMEM127- и

MAX-ассоциированные варианты, с риском рецидива и метастазирования. Для повышения точности прогноза будет использован data fusion.

Заключение. Предварительная структуризация клинических, радиологических, патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических данных создает основу для разработки мультимодальной системы прогнозирования течения ФХЦ/ПГ. Дальнейшая валидация модели на расширенной когорте позволит уточнить предикторы агрессивного течения, повысить точность прогнозирования рецидива и метастазирования и обосновать персонализированное наблюдение пациентов.

Литература

1. *Mete O, Asa SL, Gill AJ, Kimura N, de Krijger RR, Tischler A. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. Endocr Pathol. 2022;33(1):90–114. doi:10.1007/s12022-022-09704-6*
2. *Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):1915–1942. doi:10.1210/jc.2014-1498*
3. *Wachtel H, Hutchens T, Baraban E, et al. Predicting metastatic potential in pheochromocytoma and paraganglioma: a comparison of PASS and GAPP scoring systems. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):e4661–e4670. doi:10.1210/clinem/dgaa608*
4. *Pamporaki C, Berends AMA, Filippatos A, et al. Prediction of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: a machine learning modelling study using data from a cross-sectional cohort. Lancet Digit Health. 2023;5(9):e551–e559. doi:10.1016/S2589-7500(23)00094-8*
5. *Flynn A, Pattison AD, Balachander S, et al. Multi-omic analysis of SDHB-deficient pheochromocytomas and paragangliomas. Nat Commun. 2025;16:2632. doi:10.1038/s41467-025-57595-y*

Е

Евсеев А.Н.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Кафедра патологической анатомии и судебной медицины ДВГМУ, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» ОАО «РЖД», Хабаровск

Введение. При геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) закономерно возникает повреждение гистогематических барьеров (ГГБ) различных органов, в том числе легких (1,2,3). Известно, что в терминальном периоде ГЛПС могут доминировать явления острой дыхательной недостаточности (ОДН), но морфологические основы ее на различных структурных уровнях изучены не полностью.

Целью работы явилось установление особенностей структурных изменений в легких у погибших от ГЛПС в различные периоды болезни.

Материалы и методы. Нами изучены легкие 90 погибших от ГЛПС. В 35 случаях смерть наступила до 10 суток от начала болезни, в 32 — от 11 до 20 суток, и у 23 — после 21 суток от клинической манифестации заболевания. Все погибшие были мужчины в возрасте от 19 до 54 лет. Группу сравнения составили 20 мужчин в возрасте 19-23 лет, погибших от черепно-мозговой травмы в предельно короткие сроки (2-3 часа).

Исследовались кусочки ткани легких, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон, хромотропом 2В, проводили ШИК-реакцию. Для выявления антигена вируса-Хантаан проведено иммуногистохимическое исследование на замороженных срезах у 29 погибших до 10 дней от начала заболевания, у 21 - до 20 дней, а у 16 свыше 21 суток. Часть материала изучали в электронном микроскопе (12 набл.). Проводилась полуколичественная оценка в баллах степени внутриальвеолярного отека, наличия гиалиновых мембран, десквамированных альвеолоцитов, кровоизлияний, очагов склероза. Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием статистического пакета «Statistica v.10.0» (Statsoft Inc., USA) и включала сравнение групп по независимому признаку Манна-Уитни, результатам корреляционного анализа по Спирмену.

В разгар заболевания (до 10 суток) в слизистой трахеи и бронхов выявлялись отек, полнокровие, множественные кровоизлияния. Отмечались признаки отека легких, расстройства кровообращения в виде резкого полнокровия, очаги субплевральных, и реже - массивных паренхиматозных кровоизлияний. При этом обнаруживались участки дистелектазов и пластинчатых краевых ателектазов. В ряде наблюдений отмечались очаги серозно-геморрагической пневмонии. В плевральных полостях выявлялась жидкость серозного типа, нередко с примесью крови. Масса легких в данный период превышала группу сравнения (U Z -4,506815; p = 0,00000).

При гистологическом исследовании легких отмечена вариабельность морфологических изменений: найдены участки очаговой серозно-геморрагической бронхопневмонии (37,5%), признаки респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ) (26,7%), венозного полнокровия (17,5%), отека легких (14,6%), тотального ателектаза (3,7%). Отмечены гофрированность стенки мелких бронхов, в просветах бронхов – слизь, слущенный эпителий. В просветах альвеол среди отечной жидкости встречались десквамированые альвеолоциты, макрофаги, у 13 погибших – и гиалиновые мембраны. Нередко, отмечались кровоизлияния в просветы альвеол, ателектазы, очаги компенсаторной эмфиземы сладжи и стазы эритроцитов в просветах микрососудов, а также микротромбозы.

Электронно-микроскопическое исследование стенки выявило полнокровие капилляров, микровезикуляцию и вакуолизацию цитоплазмы эндотелиальных клеток. Цистерны эндоплазматического ретикулума расширены с большим количество рибосом и полисом. Межклеточные щели расширены,выражен интерстициальный отек. В просветах капилляров выявляются нейтрофилы и моноциты. В альвелоцитах 1 типа в целом отмечена вакуолизация, формирование микроворсинок цитоплазматических «вуалей». В цитоплазме альвеолоцитов 2 типа также выявлены вакуоли, пузыревидные выбухания апикальной поверхности клеток, расширение канальцев эндоплазматического ретикулума, просветлением матрикса митохондрий. В просветах альвеол - макрофаги с многочисленными фагосомами в цитоплазме, эритроциты.

Использование непрямого метода флюоресцирующих антител выявило очаговую мелко-гранулярную специфическую люминесценцию антигена хантавируса в 23 наблюдениях в отдельных эндотелиальных клетках мелких сосудов перибронхиальной ткани и в единичных эпителиальных клетках мелких и средних бронхов.

У погибших в период от 11 дней до 20 суток масса легких оставалась увеличенной по сравнению с группой сопоставления (U Z -5,93098; p = 0,00000).

Также как и в предыдущем периоде отмечались множественные кровоизлияния в слизистую оболочку трахеи и бронхов, паренхиму легких, признаки внутриальвеолярного отека, наличие жидкости в плевральной полости. Очаги ацинозно-лобулярной серозно-геморрагической пневмонии встречались чаще, сочетались с участками ателектазов, компенсаторной эмфиземы. Микроскопически, нередко, обнаруживались признаки бронхоспазма, десквамация эпителия бронхов. В просветах альвеол наблюдались отечная жидкость, эритроциты, слущенные альвеолоциты, макрофаги, гиалиновые мембраны. Помимо сосудистых расстройств в легких отмечались интерстициальный отек с утолщением и разрыхлением альвеолярных перегородок.

При электронной микроскопии отмечено полнокровие капилляров стенки альвеолы легких, вакуолизация и деструкция цитоплазмы эндотелиальных клеток, оголение базальной мембраны, расширение цистерн эндоплазматического ретикулума, набухание митохондрий с просветлением матрикса, разрушением крист. Межклеточные щели расширены, выражен интерстициальный отек. В альвелоцитах 1 и 2 типа также отмечались деструктивные изменения цитоплазмы и ядер. Выявлялся интерстициальный отек, лимфоидно-макрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок, утолщение и уплотнение базальных мембран кровеносных капилляров. В 7 наблюдениях найдена мелко-гранулярная специфическая люминесценция антигена вируса-Хантаан в эндотелии альвеолярных капилляров.

В последующие сроки болезни свыше 21 суток масса легких была увеличенной (U Z -5,58; p = 0,00000). При макроскопическом исследовании обнаруживался отек, полнокровие, кровоизлияния в слизистой трахеи и бронхов. Очаги серозно-геморрагической бронхопневмонии, сочетались с участками ателектазов, кровоизлияний и очагового гемосидероза, очаговой карнификации паренхимы легких, гиалиновые мембраны. При электронной микроскопии найдены дистрофические и деструктивные изменения в структуре аэрогематического барьера, с замещением капилляров волокнистой соединительной тканью, очаговой воспалительной лимфоидной инфильтрацией.

Заключение. Структурные изменения в легких при ГЛПС подтверждают генерализацию ханта-вируса и не исключают возможности аэрогенного заражения. Морфогенез легочных нарушений складывается из повреждения ГГБ и МЦР с последующими альтеративно-воспалительными реакциями в острый период и тенденцией к развитию склероза после 21 суток от начала болезни.

Литература

1. *Валеева, Г.Р. Клинико-морфологические изменения в легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом у жителей города с экологическим неблагоприятным фоном: [Текст]/ Валеева Г.Р., Евдокимова Е.В., Конарева С.К. // 11 съезд Российского общества патологоанатомов. Москва, 11-14 апреля 2006 г. — С. 106-108.*
2. *Сиротин, Б. З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом [Текст]: монография. – Хабаровск: Изд-во РИОТИП, 2005. – 194 с.*
3. *Мустафина, В.Х. Особенности клинического течения, оптимизации диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемическом регионе [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Мустафина В.Х. – Уфа, 2010.- 23с.*

Ермакова А.А., Макаров И.Ю., Меньщикова Н.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОФИЛЯХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск

Введение. Несмотря на наличие эффективных методов диагностики и лечения, туберкулез остается одной из самых значимых инфекционных проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно заболевает туберкулезом более 10 млн человек, а смертность составляет более 1 млн человек. Особенно тревожит рост лекарственно-устойчивых форм. Ежегодно регистрируется около 400 тыс. случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), и именно эти формы чаще протекают тяжело и хуже поддаются лечению. Особую настороженность вызывает туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). Несмотря на меньшую распространенность, он ассоциирован с крайне неблагоприятным прогнозом и ограниченными терапевтическими возможностями [1].

В России за последние годы отмечается положительная динамика снижения общей заболеваемости и смертности от туберкулеза, однако наша страна входит в число стран с наибольшей заболеваемостью МЛУ-ТБ, составляя 6,7% от населения всего мира, что ставит нашу страну на четвертое место по бремени МЛУ-ТБ [1-3]. При этом, если клинические и микробиологические аспекты изучены достаточно хорошо, то морфология таких форм описана в меньшей степени.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ морфологических особенностей воспаления при туберкулезе с различными формами лекарственной устойчивости на аутопсийном материале.

Материалы и методы. В исследование включены 23 наблюдений, распределенных на группы в зависимости от профиля возбудимости: лекарственно-чувствительный туберкулез – 10 случаев, МЛУ-ТБ – 7 случаев, ШЛУ-ТБ – 6 случаев. Из каждого случая для исследования отбирали по 5 фрагментов легочной ткани, включающих зоны специфического воспаления. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, после чего проводили стандартную гистологическую обработку с заливкой в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3-5 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином.

Морфологическое исследование проводилось с оценкой следующих морфологических параметров: характер и выраженность казеозного некроза, четкость границ некротических очагов, наличие и степень организации гранулем, клеточный состав воспалительного инфильтрата, наличие гигантских клеток Пирогова-Лангханса, выраженность фиброзных изменений. Оценка носила полуколичественный характер с использованием градаций (+, ++, +++).

Исследование выполнено с соблюдением принципов биомедицинской этики и конфиденциальности персональных данных. Использован архивный аутопсийном материал и обезличенные клинические данные пациентов.

Результаты. В ходе морфологического исследования установлено, что характер туберкулезного воспаления варьирует в зависимости от профиля лекарственной устойчивости возбудителя. Во всех наблюдениях выявлены некротические изменения (100%), при этом выраженный и массивный некроз отмечен в 70% случаев. Нечеткие границы некротических очагов установлены в 30% наблюдений, преимущественно при ШЛУ-ТБ. Гранулематозная реакция выявлена в 60% случаев, гигантские клетки Пирогова–Лангханса – в 50%. Фиброзные изменения отмечены в 50% наблюдений.

В группе лекарственно-чувствительного туберкулеза отмечалась значительная вариабельность морфологических изменений. В ряде случаев выявлялись четко сформированные гранулемы с наличием лимфоцитарного вала и гигантских клеток Пирогова–Лангханса. Одновременно при деструктивных формах наблюдались выраженные некротические изменения и нейтрофильная инфильтрация.

При МЛУ-ТБ сохранялись признаки организованного гранулематозного воспаления, включая наличие гранулем и лимфоцитарного компонента. Однако отмечалась тенденция к усилению деструктивных изменений и вариабельности клеточного состава. В группе МЛУ-ТБ некроз выявлен в 100% наблюдений, гранулематозная реакция – в 50%, фиброз – в 100%.

Наиболее выраженные морфологические изменения выявлены при ШЛУ-ТБ. Для данной группы характерны: обширные сливные зоны казеозного некроза, отсутствие четких границ некротических очагов, нарушение архитектоники легочной ткани, снижение выраженности гранулематозной реакции. Гранулемы выявлены лишь в 50% наблюдений и имели признаки дезорганизации. Нейтрофильная инфильтрация носила выраженный характер.

Заключение. Морфологическая картина туберкулеза варьирует в зависимости от лекарственной устойчивости возбудителя. При лекарственно-чувствительном туберкулезе сохраняется гранулематозная организация воспаления. МЛУ-ТБ характеризуется сочетанием организованных и деструктивных изменений. При ШЛУ-ТБ преобладают массивные некрозы и дезорганизация гранулематозной реакции. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейших морфологических исследований с применением дополнительных методов.

Литература

1. *World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. – Geneva, 2025.*
2. *Нечаева О.Б. ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В РОССИИ. Туберкулез и болезни легких. 2018;96(8):15-24. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.*
3. *Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6-12. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.*

Ерохина А.А., Чирский В.С., Ковалев А.В.

СЛОЖНЫЙ ДИАГНОЗ. НОДАЛЬНЫЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Введение. Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) относятся к группе редких (около 10% от всех неходжкинских лимфом) и разнообразных по клиническим, морфологическим и патогенетическим свойствам лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) с агрессивным течением и, как правило, неблагоприятным прогнозом. Основой для формирования патологического процесса у таких новообразований служит зрелый (посттимический) активированный Т-лимфоцит. О причинах и условиях развития данных ЛПЗ на се-

годняшний день накоплено недостаточно сведений. Факторами риска признаны наличие иммунодефицита, связь с вирусом Эпштейна-Барра, а также с человеческим Т-клеточным лимфотропным вирусом I типа [1]. Диагностика нодальных ПТКЛ на разных этапах сопряжена со множеством трудностей, обусловленных гетерогенной клинической картиной, наличием неспецифичных симптомов, которые в некоторых случаях могут предшествовать развитию лимфаденопатии, а также вовлечением в патологический процесс других внеузловых локализаций. В этой связи первичное обращение таких пациентов нередко происходит к докторам различного профиля [2]. Современные подходы к лечению данной группы ЛПЗ не обладают достаточной эффективностью, что обусловлено резистентностью к классическим схемам полихимиотерапии (ПХТ) и высокой частотой рецидивов. Возможности проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при некоторых видах нодальных ПТКЛ ограничено в связи с возрастом и коморбидным статусом [2]. Тактика ведения больных различна в зависимости от вида ПТКЛ, определяемого результатом патологоанатомического исследования лимфатического узла (ЛУ). В ряде случаев микроскопии с обзорными и иммуногистохимическими (ИГХ) окрасками оказывается недостаточно, и окончательная верификация диагноза требует проведения дополнительных цитогенетических и молекулярно-генетических исследований [1]. Применение данных методов диагностики в настоящий момент ограничено ввиду высокой стоимости, и в большинстве клиник не является рутинным, что обуславливает дополнительные трудности при уточнении варианта лимфомы [2].

Описание случая. Больной С., 56 лет, с июля 2025 г. отмечал появление кожного зуда и повышенной утомляемости, в связи с чем обращался к врачам различного профиля, проводилась антигистаминная, антибактериальная терапия, без эффекта. В сентябре 2025 г. по рекомендации аллерголога-иммунолога выполнено КТ- исследование, выявлена забрюшинная и паховая лимфаденопатия. Пациент направлен в онкологический стационар по месту жительства, выполнена эксцизионная биопсия увеличенного пахового лимфатического узла справа. Макроскопически материал представлял собой фрагменты жировой клетчатки с мягкими тканями общим размером 13х11х7 см, в толще которых отмечались два узла 9х7х6 см и 3х3х2 см, дольчатого вида, неоднородные, белесовато-серые с синюшными, бледными и красноватыми участками. При микроскопическом исследовании в ткани ЛУ на большем протяжении отмечалось нарушение гистоархитектоники за счёт диффузного разрастания округлых среднего и крупного размера гиперхромных незрелых клеток лимфоидного ряда, среди которых в небольшом количестве встречались гигантские одно- и многоядерные клетки со светлой и эозинофильной цитоплазмой, с неправильной полигональной формы гиперхромными ядрами с обилием патологических митозов. Микроокружение опухоли представлено обилием сосудов микроциркуляторного русла и большим количеством гистиоцитов с примесью эозинофилов. Данные изменения на этапе обзорной окраски требовали проведения дифференциальной диагностики между смешанно-клеточным вариантом классической лимфомы Ходжкина и периферической Т-клеточной лимфомой. При проведении первичного ИГХ-исследования отмечалась положительная мембранная и цитоплазматическая реакция опухолевых клеток с антителами к CD3, CD4, CD5. Мембранная экспрессия CD30 отмечалась в гигантских клетках. При окрашивании антителами к CD23 выявлено разрушение сети фолликулярных дендритных клеток (ФДК) в зоне опухоли. Негативная экспрессия опухолевых клеток отмечалась при окрашивании антителами к CD20, CD79a, PAX-5, OCT-2 и CD15. Уровень пролиферативной активности Ki-67 составил 39%. По результатам проведенного исследования гистологическая картина и иммунофенотип опухоли расценены как ПТКЛ.

Последующим этапом пациент был переведен в ВМедА им. С.М. Кирова. При выполнении КТ в конце октября сохранялась лимфаденопатия, отмечались признаки гепатоспленомегалии. При пересмотре материала и исследовании дополнительных ИГХ-маркеров мембранная реакция с антителами к CD2, CD5, CD7, CD8 расценивалась как положительная в Т-лимфоцитах фона (опухолевого окружения), к CD3, CD4 – положительная в опухолевых клетках, Т-лимфоцитах окружения. CD56 — положительная мембранная реакция в некоторых активированных Т-клетках. Выполнено дополнительное ИГХ-исследование с маркерами Т-фолликулярных хелперов: ICOS, PD1- положительная мембранная реакция в клетках Т-хелперного ряда, некоторых клетках опухоли. Ki67 — около 60%. CD30 — положительная слабая гетерогенная мембранно-цитоплазматическая реакция в крупных опухолевых клетках. CD15 — слабая положительная цитоплазматическая реакция в немногочисленных опухолевых клетках. CD23 — положительная реакция сети ФДК, отрицательная в клетках опухоли. При исследовании В-клеточных маркеров, реакции с антителами к ALK, EBV, TDT, CD10 отмечалась отрицательная экспрессия в клетках опухоли, с Bcl6 – аберрантная реакция. Данная морфологическая картина и иммунофенотип расценивались как наиболее соответствующие нодальной Т-клеточной лимфоме из фолликулярных хелперов. Материал был направлен в референсный центр, по заключению которого подтвержден диагноз Т-клеточной лимфомы, рекомендовано проводить дифференциальную диагностику между Т-клеточной лимфомой из фолликулярных хелперов и ПТКЛ. В первой линии терапии проведено 3 курса ПХТ по протоколу CHOP, достигнута частичная ремиссия. Для достижения полного ответа проведено еще 3 курса CHOP, после которых диагностировано прогрессирование основного заболевания в виде увеличения забрюш-

инных групп ЛУ. На момент публикации данной статьи пациент проходит курсы противорецидивной терапии (брентуксимаб ведотин + DHAP), запланировано проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует трудности в диагностике ПТКЛ, связанные в первую очередь с вариабельными, малоспецифическими симптомами и морфологическими изменениями при обзорной окраске, сложностью выявления малочисленной опухолевой популяции при выраженном воспалительном фоне, а также с гетерогенностью экспрессии ИГХ-маркеров. Накопление сведений об особенностях диагностического поиска в данной группе ЛПЗ необходимо для совершенствования методов и повышения точности верификации ПТКЛ.

Литература

1. *Паровичникова Е.Н., Поддубная И.В., Каприн А.Д. и др. Нодальные Т-клеточные лимфомы // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. 2024. С. 6.*
2. *Чернова, Н.Г. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома: клиника, диагностика, лечение: Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук – М., 2021. – 5 с.*

Ерофеева Л.М.[1], Дорохович Г.П.[2]

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ТИМУСА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЛУЧЕВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ НА ФОНЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, Москва

[2]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Введение. В условиях длительных космических экспедиций организм космонавтов подвергается воздействию комплекса факторов космического полета, таких как ионизирующая радиация, невесомость, вызывающих нарушение иммунного статуса космонавтов. Существенное значение имеют также факторы, связанные с изоляцией, т.е. факторы стрессогенного характера. Наблюдалась супрессия Т-лимфоцитов, снижение их функциональной активности [1, 2, 3]. В связи с этим представляется важным исследование нарушений морфологии тимуса в условиях комплексного воздействия факторов космического полета и стресса.

Цель настоящего исследования. Изучить патоморфологические изменения в тимусе мышей при сочетанном воздействии иммобилизационного стресса и γ-излучения.

Материал и методы. Материалом для исследования послужил тимус 40 мышей-самцов линии BALB/c 3,5-4 мес. возраста, распределенных по группам (по 10 особей). С целью моделирования иммобилизационного стресса 20 мышей (1-я и 2-я группы) находились в течение 15 суток в индивидуальных пеналах, могли двигать конечностями и имели свободный доступ к пище и воде. Затем мышей 1-й опытной группы выводили из эксперимента, 2-ой опытной группы подвергали однократному общему воздействию γ-излучения ^{137}Cs в дозе 2 Гр на облучательской установке «Свет». Мышей 3-й опытной группы подвергали аналогичному со второй группой радиационному воздействию. Мыши группы контроля содержались в условиях вивария. Материал забирали сразу после окончания иммобилизационного воздействия и через 1 сут. после облучения.

Результаты и обсуждение. Изучаемые виды экспериментальных воздействий приводят к акцидентальной инволюции тимуса разной степени выраженности. Наиболее значительные нарушения отмечаются у облученных после стресса мышей. Выявлено уменьшение массы тела животных на 21% и массы тимуса на 33,3% по сравнению с контролем. Наблюдается значительное уменьшение размеров долей тимуса, инверсия слоев из-за опустошения коркового вещества, отечность соединительнотканной капсулы и корковых септ. В дольках слой коркового вещества сужен, мозговое вещество преобладает над корковым по площади. В мозговом веществе выявляются единичные тимусные тельца. Просветы сосудов микроциркуляторного русла слабо просматриваются. Выявлено снижение абсолютного содержания клеток на единице площади среза во всех структурных зонах тимуса. Доля деструктивно измененных клеток в корковом веществе возрастает в 8,0 раз (P=0,01) после облучения и в 7,6 раза (P=0,01) у мышей, облученных после иммобилизационного стресса. Менее значительно, но достоверно по сравнению с контролем количество деструкций увеличивается после стресса (в 4,1 раза в подкапсульной зоне, P=0,05 и в 6,2 раза – в глубокой зоне коры, P=0,01). В мозговом веществе наиболее значимо усиливаются процессы деструкции клеток только после облучения (в 7,6 раза, P=0,01). Однако доля малых лимфоцитов изменяется незначительно, что связано, по-видимому, с нарушением миграционных процессов. Облучение и иммобилизационный стресс приводят к значительному сокращению доли клеток в стадиях митоза и клеток, способных к делению, в подкапсульной и глубокой зонах коркового вещества, что

может быть обусловлено как гибелью высоко аберрантных костномозговых клеток-предшественников, так и подавлением продукции интерлейкинов, стимулирующих пролиферацию предшественников Т-лимфоцитов [3, 4]. Наши результаты согласуются с результатами (5), которые показали, что облучение животных (крысы) в условиях космоса приводило к более значительным нарушениям костномозгового кроветворения, чем аналогичное воздействие γ-излучением ^{137}Cs в дозе 2,2 Гр на земле.

Выводы. Выявлен более выраженный характер изменений структуры и клеточного состава тимуса у мышей, облученных после длительного иммобилизационного стресса. Комплекс патоморфологических нарушений в тимусе свидетельствует о снижении его лимфоцитопоэтической функции и может явиться причиной нарушения функции лимфоидной (иммунной) системы в целом.

Литература

1. *Лесняк А.Т., Антропова Е.Н., Мешков Д.О., Рыкова М.П. Диагностика нарушений Т-клеточного звена иммунитета в космическом полете // Авиакосмическая и экологическая медицина. 1999. Т.33, №3. С. 62-67.*
2. *Рыкова М.П. Иммунная система у российских космонавтов после орбитальных полетов // Физиология человека. 2013. Т. 39, № 5. С. 126 – 136.*
3. *Morukov B., Rykova M., Antropova E., et al. T-cell immunity and cytokine production in cosmonauts after long-duration space flights // Acta Astronautica. 2011. Vol. 68, N 7-8. P. 739-746.*
4. *Bertho J.M., Gourmelon P. Human thymic stromal cell irradiation reduces intra-thymic T cell precursor proliferation: evidence for a soluble mediator // Int. J. Radiat. Biol. 1998. Vol.74, N 3. P. 387-396.*
5. *Каландарова М.П., Родина Г.П., Серова Л.В. Особенности течения физиологической и репаративной регенерации костного мозга у крыс, экспонированных на биоспутниках «Космос-605 и 690» // Проблемы гематологии и переливания крови. 1981. Т. 26, № 12. С. 26-30.*

Ж

Жижина О.Г., Дьяконов Д.А., Росин В.А., Ванеева Е.В., Трегубова Е.В.

ИММУННОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ НОДУЛЯРНОМ СКЛЕРОЗЕ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России), Киров

Введение. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) – одна из самых распространенных категорий лимфоидных заболеваний. Нозология характеризуется вариабельным клиническим течением и прогнозом, фиброзными изменениями в лимфоузлах и других органах с формированием нодулеподобных структур, содержащих крупные одноядерные или многоядерные опухолевые клетки Ходжкина и/или Рид-Штернберга. кЛХ включает четыре патогистологических варианта, наиболее часто встречающимся из которых является нодулярный склероз [1, 2].

Потенциальным прогностическим фактором, определяющим прогноз и тактику лечения при ряде онкологических заболеваний (колоректальный рак, рак эндометрия и др.) является микросателлитная нестабильность (MSI). Её возникновение обусловлено нарушением функционирования системы репарации генов, в результате чего происходит накопление ошибок в процессах репликации и рекомбинации ДНК и, как следствие, утрата стабильности генома, появление множественных мутаций – триггеров канцерогенеза. Оценку MSI-статуса проводят с помощью ПЦР и иммуногистохимического метода (экспрессия белков 4 генов: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Исследования микросателлитной нестабильности при нодулярном склерозе кЛХ немногочисленны, результаты неоднозначны [3, 4].

Цель. Оценить MSI-статус в опухолевых клетках при нодулярном склерозе кЛХ.

Материалы и методы. Для исследования использованы биоптаты опухолевой ткани и лимфатических узлов, полученные от 79 пациентов с впервые установленным диагнозом кЛХ, нодулярный склероз (медиана возраста - 36 лет). Оценку экспрессии маркеров MSI (MLH-1, MSH2, MSH6, PMS2) в клетках Ходжкина и/или Рид-Штернберга проводили иммуногистохимическим методом с применением светового микроскопа Axio Scope A1. За норму принимали наличие ядерной экспрессии всех 4 белков (стабильный MSI-статус). Потерю экспрессии ≥1 маркера определяли как дефект системы репарации ДНК. Положительным внутренним контролем в исследовании являлось наличие ядерного окрашивания в лимфоцитах и фибробластах опухолевого микроокружения.

Результаты. Наличие экспрессии всех 4 белков MSI зарегистрировано у 74 (93,7%) из 79 пациентов с нодулярным склерозом кЛХ. Отсутствие хотя бы одного из 4 маркеров выявлено у 5 (6,3%) больных (нестабильный MSI-статус). При этом во всех случаях отмечалась утрата экспрессии белка MSH6, у 3 (60%) пациентов из 5 дополнительно определялось отсутствие положительных реакций на MSH2 и PMS2; в 2 (40%) случаях - на MLH-1. Полная потеря экспрессии маркеров наблюдалась у 1 больного, что составило 20% всех случаев выявления нестабильного MSI-статуса и 1,2% от всех пациентов с нодулярным склерозом кЛХ.

Выводы. Микросателлитная нестабильность опухолевых клеток, определенная иммуногистохимическим методом, наиболее часто связана с утратой экспрессии белка MSH6 у больных нодулярным склерозом кЛХ. В дальнейшем планируется сопоставление данных MSI статуса с ответом на терапию и выживаемостью пациентов.

Литература

1. *А.В. Хоффбранд, П. Вьяс, Э. Кампо, Т. Хаферлах, К. Гомес. Пер. с англ. Под ред. В.В. Птушкина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023.- 680с.: ил. – DOI:10.33029/9704-6290-4-AKG-2023-1-680.*
2. *Е.А. Демина. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина; издание второе, дополненное. – М.: изд-во ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021 – 96 с.: ил.*
3. *C. Cuceu, W.M Hempel, L. Sabatier et al. Chromosomal Instability in Hodgkin Lymphoma: An In-Depth Review and Perspectives. Cancers (Basel). 2018; 26;10(4):91.DOI: 10.3390/cancers10040091.*

3

Зайратьянц О.В.[1,2], Зайратьянц Г.О.[1, 3]

ПИЩЕВОД БАРРЕТТА: ДЕФИНИЦИИ И ПРАВИЛА ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

[1] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва
[2] НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва
[3] ГБУЗ «ГКБ им. С.С.Юдина ДЗМ», Москва

Актуальность. Пищевод Барретта (ПБ) остается предметом дискуссий в плане его оптимальной дефиниции и правил патологоанатомической диагностики. В рекомендациях медицинских ассоциаций разных стран сохраняются противоречия, что может быть одной из причин продолжающегося роста частоты аденокарцином дистального отела пищевода. Отечественные клинические рекомендации, утвержденные Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Минздравом России в 2014 г. [1], 2020 гг. (посвященные гастро-эзофагеальной болезни с упоминанием о ПБ) и рекомендации Российского общества патологоанатомов (2016) [2] нуждаются в актуализации в связи с накопленным за последнее десятилетие обширным фактическим материалом по этой проблеме.

Цель исследования. Обосновать уточнения дефиниции понятия ПБ и правил его патологоанатомической диагностики для актуализации отечественных клинических рекомендаций.

Материал и методы. Проведен метаанализ 270 научных публикаций по проблеме ПБ в международных базах данных за последнее десятилетие. Без применения математических методов проведено критическое сравнение различий рекомендаций по определению понятия и правилам диагностики ПБ.

Результаты исследования и обсуждение. Все рекомендации медицинских ассоциаций разных стран мира единодушны в том, что ПБ — это факультативный предраковый патологический процесс, осложняющий гастро-эзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) у 5-12% больных [1-5]. Однако дефиниции ПБ разных медицинских ассоциаций различаются по эндоскопическому (учитывать ли изменения в пределах 1 см от пищеводно-желудочного соединения — ПЖС) и морфологическому (обязательность выявления в биопсии кишечной метаплазии — КМ) критериям его диагностики [1-5].

С учетом особого характера изменений в области ПСЖ следует согласиться с большинством рекомендаций не относить их к ПБ, если они не распространяются проксимальнее 1 см. Но важно учитывать возможные ошибки при эндоскопическом определении ПСЖ и заборе биопсий. В сомнительных случаях патологоанатомическое должно носить описательный характер без заключения о наличии или отсутствии ПБ.

Следует также согласиться с риском пропустить, по разным причинам, кишечную метаплазию (КМ) при эндоскопическом или патологоанатомическом исследовании, а также с минимальным, но существующем риском развития дисплазии и аденокарциномы на фоне метаплазии кардиального типа, а не КМ. Поэтому совершенно справедливо многие рекомендации содержат важные положения: онкологический риск в каждом конкретном случае уточняется на основании факторов риска и молекулярно-биологического исследования и, если пациент без КМ входит в группу риска по развитию аденокарциномы, то лечебная стратегия должна быть такая же, как при выявлении КМ [4, 5].

Также перспективно отделить концептуальную дефиницию ПБ от его диагностических критериев, согласно Киотскому консенсусу 2022 г.: ПБ — «это состояние, при котором метаплазированная цилиндроклеточная слизистая оболочка, предрасполагающая к развитию неоплазии, замещает многослойный плоский эпителий дистального отдела пищевода» [5]. Следует помнить, что структурами, из которых может развиться аденокарцинома, без учета опухолей ПЖС, являются [3-5]:

1) КМ, включая «похороненные» очаги (95-99%);

2) кардиальный тип метаплазии (риск — 0,07% аденокарцином в год);

3) кардиальные и подслизистые железы дистального пищевода (казуистические наблюдения).

Несмотря на развитие неинвазивных способов диагностики биомаркеров КМ (капсульные девайсы и по сыворотке крови), они, как и цитологические методы, пока не могут заменить классических эндоскопию с биопсией (но их можно рекомендовать для ранней первичной диагностики у лиц старше 50 лет с симптомами ГЭРБ) [3-5]. Рекомендуемый алгоритм диагностики ПБ должен включать, ввиду мозаичного характера распределения разных типов метаплазии и очагов дисплазии, следующие правила взятия биопсий при эндоскопическом выявлении железистой метаплазии [3-5]:

1) при иррегулярной Z-линии и железистом сегменте <1 см выше ПЖС биопсия не рекомендована (но при отсутствии иных изменений). Если производится, то указывается как биопсия ПЖС, а не пищевода;

2) повторять биопсию при эрозивном эзофагите Grade C или D спустя 6 мес. антирефлюксной терапии, также, как и после получения заключения 2-х патологоанатомов «неопределенная дисплазия»;

3) биоптаты маркируются (целесообразно не менее 4-8 или, при наличии железистого сегмента более 4 см, или иных показаний, по Сиэтлскому протоколу);

4) в направлении на биопсийное исследование должна быть указана полная характеристика эндоскопических изменений по Пражской, Парижской и Лос-Анжелесской классификациям и др.

При недостаточной клинической информации или сомнениях в локализации забора биопсии, в патологоанатомическом заключении должен фигурировать только описательный ответ с указанием типа слизистой оболочки и других изменений.

Рекомендуемые правила биопсийного исследования должны включать следующие положения:

1) если гистологически выявлена КМ ≥ 1 см выше ПЖС — устанавливается диагноз ПБ. Не рекомендуется использовать гистохимические, иммунохимические или молекулярно-генетические методы во избежание гипердиагностики;

2) строго соблюдать правила пробоподготовки гистологических препаратов;

3) при диагнозе «неопределенная дисплазия» обязательна консультация 2-го патологоанатома — специалиста по онкоморфологии;

4) диагноз или подозрение на дисплазию любой степени или рак — обязательна консультация 2-го патологоанатома — специалиста по онкоморфологии, прошедшего повышение квалификации по гастроэнтерологии. Дисплазию следует исключить при любом типе железистой метаплазии, а не только при КМ;

5) для уточнения диагноза дисплазии важно проведение иммуногистохимической реакции с оценкой экспрессии p53 (другие дополнительные методы исследования не рекомендованы) [1-7];

6) целесообразна организация специализированного консультативного патологоанатомического референс-центра.

Заключение. Целесообразна актуализация отечественных клинических и патологоанатомических рекомендаций, посвященных ПБ.

Литература

1. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Соколов В.В., Пирогов С.С., Зайратьянц О.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Зайратьянц Г.О., Кай бышева В.О. Профильная комиссия РГА по специальности «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Россий ской Федерации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Пищевод Баррета. Клинические рекомендации. М. 2014.*
2. *Зайратьянц О.В., Кононов А.В. Патологическая анатомия пищевода Барретта. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов, 2016. http://www.patolog.ru*
3. *Lam W.B., et al. Diagnosis and management of Barrett esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. // Endoscopy 2023; 55: 1124–1146. doi:10.1055/a-2176-2440*
4. *Shaheen N.J., et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. // American Journal of Gastroenterology. 2022; 117: 559-587. Doi:10.14309/ajg.0000000000001680*
5. *Sugano K., et al. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. // Gut 2022; 71:1488–1514. doi:10.1136/gutjnl-2022-327281*

Загвозкина Д.О., Сабиров А.Г.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ В ГЕМОПОЭЗЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА

ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала», Казань

Введение. Гемопоэтическая ткань является сложной морфофункциональной системой с многоуровневым контролем баланса продукции и утилизации клеток костного мозга и крови. Учитывая конституционально высокий уровень пролиферативной активности кроветворной ткани, потребность в стремительных темпах воспроизведения многочисленных субклеточных элементов, синтезе цитокинов и их рецепторов, клеткам костного мозга должна реализовываться программа регуляции поступления и распределения как энергетических, так и пластических ресурсов. В качестве таковых одними из ведущих субстратов выступают липиды. Их резерв в костном мозге представлен в основном адипоцитами — базисного компонента микроокружения для

развивающихся гемопоэтических клеток, с его постепенной динамической экспансией в процессе онтогенеза по отношению к деятельной кроветворной ткани [1].

При этом известно, что сами адипоциты, вне зависимости от их локализации в организме, служат не исключительно пассивным резервуаром жиров и их составляющих, а так же включены в эндокринные функции как продуценты веществ, обусловливающих ряд биологических эффектов на другие клетки и ткани. Одними из таковых является пептидный гормон лептин и различные изоформы его рецептора, которые принимают непосредственное участие в механизме регуляции метаболизма липидов. Комплекс «лептин-рецептор к лептину» является вовлеченным в сигнальные каскады таких сигнальных путей как JAK2-STAT3, AMPK, mTOR-S6K, PI3K-AKTFOXO1, PI3K-PDE3B-cAMP и SHP2-ERK, активация которых приводит к ряду метаболических эффектов клеток-мишеней [2].

В контексте структурно-функциональных особенностей кроветворной ткани могло бы представлять интерес изучение того, насколько селективно происходит экспрессия рецепторов к лептину (LepR) на клетках как в каждом ростке гемопоэза на разных уровнях дифференцировки, так и в сравнении с клетками опухолевого субстрата, вовлекающего костный мозг.

Материал и методы. Проведен анализ экспрессии LepR при реакции с поликлональными кроличьими антителами (Abcam ab104403) методом иммуногистохимии на парафиновых срезах трепанобиоптатов костного мозга (с разной степенью поражения субстратом опухолей лимфоидной ткани), фиксированных в 10% нейтральном забуференном формалине с последующей бескислотной декальцинацией в EDTA-содержащем растворе и стандартной программой гистологической проводки на гистопроцессоре Excelsior Thermo Fisher. При микротомии с парафиновых блоков изготавливались срезы на толщину 3 мкм. При постановке ИГХ-реакций применялась система визуализации Leica NovoLink согласно рекомендованному производителем протоколу.

При оценке результатов ИГХ-реакции выявлен гетерогенный характер экспрессии LepR на гемопоэтических клетках во всех исследованных интактных образцах костного мозга. Клетки гранулоцитарного и мегакариоцитарного ряда демонстрировали неравномерную по интенсивности цитоплазматическую экспрессию, в то время как в эритроидом ростке реакция отсутствовала.

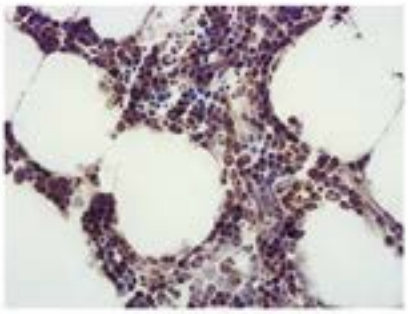
При исследовании образцов с признаками поражения субстратом фолликулярной лимфомы в клетках опухоли выявлена умеренная и интенсивная неравномерная экспрессия с антителами к LepR.

При оценке экспрессии LepR в трепанобиоптате с поражением множественной миеломой отмечается интенсивная цитоплазматическая реакция в опухолевых клетках , в то же время вне зоны поражения реакция в гемопоэтических клетках неравномерна по интенсивности, в части клеток (эритроидный ряд, включая его ранний и промежуточный пул) отсутствует.

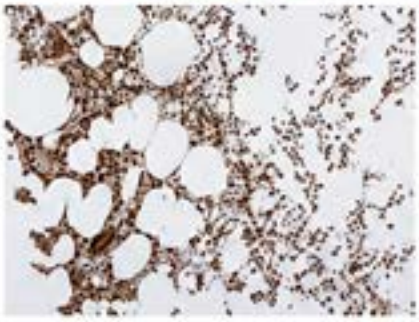
Заключение. Таким образом, на примере данных наблюдений можно отметить, что способность клеток гемопоэза к восприятию сигналов от гормона, регулирующего активность липидного обмена выражена неодинаково в клетках разных линий дифференцировки. При этом экспрессия LepR вариабельна внутри гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростка, и практически отсутствует в клетках эритроидного ряда, что, вероятно, связано с различной интенсивностью включения липидов в метаболические процессы как энергенического ресурса и строительного субстрата. При поражении костного мозга кеточным субстратом из зрелых В-лимфоцитов и плазматических клеток, в них выявлено возрастание интенсивности цитоплазматической экспрессии LepR, что, вероятно, отражает морфоиммуногистохимически детектируемую повышенную метаболическую активность клеток опухоли.

Литература

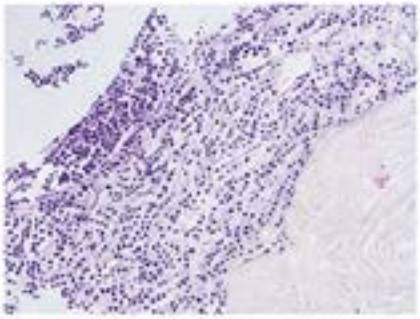
1. *Pernes G, Flynn MC, Lancaster GI, Murphy AJ. Fat for fuel: lipid metabolism in haematopoiesis. Clin Transl Immunology. 2019 Dec 24;8(12):e1098. doi: 10.1002/cti2.1098. PMID: 31890207; PMCID: PMC6928762.*
2. *Liu Z, Xiao T and Liu H (2023) Leptin signaling and its central role in energy homeostasis. Front. Neurosci. 17:1238528. doi: 10.3389/fnins.2023.1238528.*

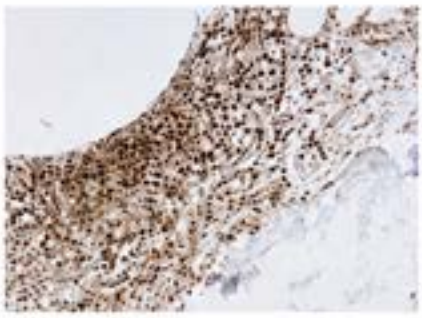


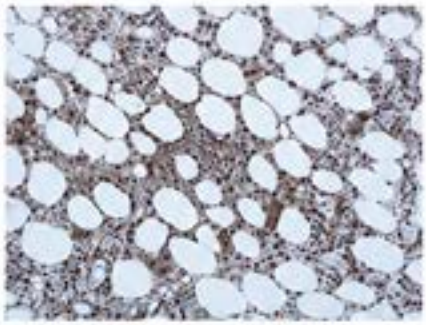
Экспрессия рецепторов к лептину в образце костного мозга без поражения (у пациента с множественной миеломой в анамнезе).



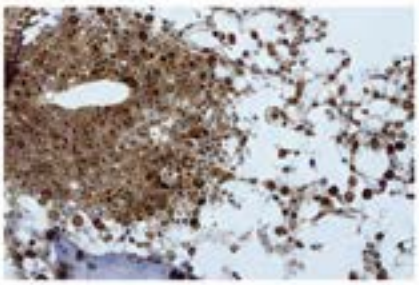
Экспрессия рецепторов к лептину в образце костного мозга с поражением субстратом плазмоклеточной миеломы (клетки гемопоэза вне зоны поражения интертрабекулярна и непосредственно в опухолевом субстрате – паратрабекулярный инфильтрат).







Экспрессия рецепторов к лептину в образце костного мозга без поражения (у пациента с фолликулярной лимфомой 3А цитологического грейда).



Экспрессия рецепторов к лептину в образце костного мозга с поражением фолликулярной лимфомой 1-2 цитологического грейда.

К

Карпов М.А.[1,2], Тельпуховская Е.А.[1]

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК КУПФЕРА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЕ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, МОДУЛИРУЮЩИХ АУТОФАГИЮ

[1]НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск
[2]ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Новосибирск

Актуальность. Рост и прогрессирование меланомы зависят от её микроокружения, ответной иммунной реакции организма. При этом опухоль формирует не только свое микроокружение, но и «подготавливает» структуры органов для дальнейшего метастазирования, формируя преметастатическую нишу [1]. Согласно этой теории, более изученной при раке молочной железы и опухолях легких, опухолевые клетки и их микроокружение способны влиять на сосуды и структуру органов, подверженных метастатическому процессу [2].

Известно, что в процессе формирования преметастатической ниши задействованы не только эпигенетические механизмы, но и активированные Т-лимфоциты, нейтрофилы. В механизмах имплантации опухолевых клеток и органотипичности метастазирования играет роль TGF-β и механизмы эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [1,2]. Одной из наиболее частых локализаций метастазов меланомы является печень, в которой происходит не только неоангиогенез, но и изменяется внеклеточный матрикс [3].

В настоящее время процесс метастазирования опухолей, в частности меланомы, во многом не ясен, требует более глубокого изучения микроокружения опухоли и типичных локализаций метастазов [1,2,3].

Цель исследования. Исследовать влияние препаратов, модулирующих аутофагию, на функциональное состояние клеток Купфера и их профиброгенный потенциал в условиях экспериментальной меланомы кожи у мышей.

Материалы и методы. В работе использовали мышей-самцов (n=40) C57BL/6 массой 20-22 г (возраст 10-12 недель). Экспериментальным животным вводили клетки B16 (1×10^6) подкожно, в паховую область, после чего на 10-е сутки мышей разделили на 3 группы: 1-я группа (меланома), мыши 2-й группы получали Li_2CO_3 (стимулирует аутофагию) в дозе 300 мг/кг/день per os, мыши 3-й группы получали хлорокина дифосфат (препятствует аутофагии) в дозе 80 мг/кг/день per os. Кроме того, формировали 4-ю группу интактных животных [4]. Печень для исследования забирали на 7-е сутки после начала введения препаратов.

Образцы печени подвергали стандартной гистологической обработке. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори. Иммуногистохимическое окрашивание срезов производили стандартным пероксидазным методом с использованием моноклональных антител к IL-1, TGF-β, в разведении, рекомендованном производителем (Bioss, США).

Подсчитывали численную (Nai) плотность клеток Купфера и экспрессированных антителами структур, объёмную плотность (Vv) коллагена определяли с помощью закрытой тестовой системы из 77 точек (площадь 19961856 пикселей) при увеличении в 400 раз в компьютерной программе Image J (Wayne Rasband, США).

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Вероятность достоверности различий между сравниваемыми средними величинами (M±m) определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p\leq0,05$.

Результаты исследования. Во всех опытных группах численная плотность (Nai) клеток Купфера в печени мышей была большей, чем у интактных животных (4-я группа). У мышей 1-й группы численная плотность (Nai) клеток Купфера была на 32% и на 19,1% большей, в сравнении с таковой у животных, получавших Li_2CO_3 (2-я группа) и хлорохин (3-я группа) соответственно. При этом, клетки Купфера демонстрировали провоспалительную активность, экспрессируя IL-1 в печени мышей 1-й, 2-й и 3-й групп. При этом экспрессия IL-1 клетками Купфера печени мышей 2-й (меланома+ Li_2CO_3) и 3-й (меланома+хлорохин) была в 6 и 7 раз большей, в сравнении с таковой у мышей 1-й группы. Экспрессию TGF-β наблюдали в клетках Купфера мышей всех групп с индуцированной экспериментально меланомой. Наблюдали отложение коллагена в строме печени и перисинусоидально, преимущественно у мышей 1-й группы (меланома) и 3-й группы (меланома+хлорохин) на 29% и 39,2% соответственно по сравнению с таковым у мышей 2-й группы (меланома+ Li_2CO_3). Таким образом, в изменении структуры внеклеточного матрикса и отложении коллагена, важно индуцирующее влияние повреждения гепатоцитов в условиях роста меланомы паховой области [4]. Но коллагенизация органа, вероятно, имеет связь с механизмами ЭМП и реакцией клеток Ито, поскольку отложение коллагена в виде депозитов наблюдали в том числе в перисинусоидальных пространствах.

Таблица. Экспрессия про- и противовоспалительных цитокинов клетками Купфера у мышей при экспериментальной меланоме и воздействии модуляторами аутофагии, (M±m).

Экспрессируемый медиатор	Интактные	1-я группа (меланома)	2-я группа (меланома+Li_2CO_3)	3-я группа (меланома+хлорохин)
IL-1	1,0±0,10	1,92±0,14*	6,54±0,21*	7,9±0,28*
TGF-β	5,3±0,21	7,0±0,23*	8,3±0,3*	7,8±0,20*

Примечание: * отмечены достоверные различия средних величин между показателя у мышей 1-й, 2-й, 3-й групп в сравнении с интактными животными, $p<0.05$.

Выводы.

1. При экспериментальной меланоме увеличивается численная плотность клеток Купфера.
2. В условиях применения препаратов, модулирующих аутофагию, увеличивается провоспалительная активность клеток Купфера.
3. Применение Li_2CO_3 (стимулирует аутофагию) способствует накоплению меньшего объёма коллагена, в сравнении с мышами, получавшими хлорокина дифосфат (препятствует аутофагии).

Литература

1. *Liu D, Yang X and Wu X (2021) Tumor Immune Microenvironment Characterization Identifies Prognosis and Immunotherapy-Related Gene Signatures in Melanoma. Front. Immunol. 12:663495. doi: 10.3389/fimmu.2021.663495*
2. *Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В. и др. Роль преметастатической ниши в органоспецифичности метастазирования рака молочной железы. Влияние на метастатический потенциал как основа эффективности cdk4/6-ингибирования в ранней линии терапии диссеминированного гормон-рецептор-позитивного заболевания // Медицинский совет. 2021. №20. С.26*
3. *Мартынков Д.В., Косырев В.Ю. Обзор возможностей регионарного лечения метастазов меланомы хориоидеи в печени // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1.*
4. *Карпов М.А., Бгатова Н.П., Климонтов В.В. и др. Особенности структуры печени мышей после введения препаратов, модулирующих аутофагию, в условиях экспериментальной меланомы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2026. №1. С.86-90.*

Казачков Е.Л., Семёнов Ю.А., Сычугов А.Г., Бойко И.В., Сычугов Г.В.

СТРУКТУРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: АРГУМЕНТЫ В ПОЛЬЗУ ДВОЙНОГО ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ОКРАШИВАНИЯ

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург

Введение. В России рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре онкозаболеваемости женщин [1]. Поэтому понятен пристальный интерес профильных специалистов к точной диагностике предраковых поражений экзоцервикса. Вместе с тем показано, что трехуровневая классификация цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) имеет низкую воспроизводимость, формы поражений шейки матки лёгкой степени (CIN 1) нередко спонтанно регрессируют [2], а морфологическое заключение CIN 2 патологоанатомы не всегда сопровождают однотипными структурными интранозологическими характеристиками. При этом аргументы в пользу необходимости хирургического лечения и выбора его определённого объёма зачастую являются весьма дискутабельными, а оперативное вмешательство на шейке матки без чётких показаний повышает риски акушерских осложнений в будущем.

Материалы и методы. Для верификации вирус папилломы человека (ВПЧ)-ассоциированных изменений экзоцервикса обычно применяют иммуногистохимические (ИГХ) методы исследования. Однако действующие клинические рекомендации МЗ РФ регламентируют для этого использование лишь одного маркёра – $p16^{IMK4a}$ (p16) как непрямого показателя активной онкогенной экспрессии ВПЧ высокого онкологического риска [3]. На практике это зачастую оказывается недостаточным, поскольку широко известны как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты ИГХ-реакции верификации экспрессии этого маркёра, причём иногда реактивность p16 наблюдается и в неизменённых клетках шейки матки [4]. Вместе с тем для иммуноцитохимического исследования двойное окрашивание p16/Ki-67 уже включено в клинические рекомендации как

метод повышения специфичности диагностики. Положительная коэкспрессия p16/Ki-67 чаще выявляется при выраженных формах CIN и наличии ВПЧ 16,18 и 31-го генотипов [5]. Двойное окрашивание p16/Ki-67, при котором оба маркёра экспрессируются в одних и тех же клетках, значительно повышает специфичность верификации HSIL, позволяя отличить истинную пренеоплазию от реактивных изменений эпителия экзоцервикса.

В исследование вошли цервикобиоптаты от 286 пациенток с подозрением на предраковые изменения шейки матки. Медиана их возраста составила 43,5 года [36,2-60,0]. Во всех наблюдениях выполнено стандартное гистологическое исследование биопсийного материала с окраской гематоксилином и эозином. Статистический анализ выполняли в IMB SPSS Statistics 26. Для описания количественных признаков использовали медиану и интерквантильный размах, для качественных – абсолютные значения и проценты. Характер распределения материала в зависимости от результатов гистологического заключения представлен в таблице.

Таблица. Распределение материала в зависимости от результатов гистологического исследования цервикобиоптата

Характер патологического процесса в шейке матки	**n (%)**
Экзоцервицит без признаков дисплазии	69 (24,1)
Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки низкой степени (CIN I/LSIL)	73 (25,5)
Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки высокой степени (CIN II-III/HSIL)	99 (34,7)
Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки неуточнённой степени (USIL)	33 (11,5)
Carcinoma in situ (CIS)	6 (2,1)
Инвазивный плоскоклеточный рак	6 (2,1)

Возраст пациенток с неуточнёнными изменениями и CIS был старше медианного во всей выборке (p=0,03). Ключевым критерием положительного результата ИГХ считали коэкспрессию p16 и Ki-67 в одних и тех же клетках эпителия экзоцервикса на ступенчатых срезах. Этот феномен указывал на истинный предраковый и неопластический процесс. Из 286 пациенток ИГХ с маркёрами p16 и Ki-67 выполнено в 93 случаях: 33 наблюдения с исходно неуточнённым интраэпителиальным поражением, 30 случаев – с морфологическим заключением LSIL, ещё 30 – с заключением HSIL. После проведения двойного окрашивания p16/Ki-67 трактовка гистологических перестроек шейки матки изменилась следующим образом:

1. Группа с неуточнёнными поражениями (n=33): 9 (27,3%) цервикобиоптатов отнесены к группе LSIL, 23 (69,7%) – к HSIL (CIN3 и CIS), 1 (3,0%) случай верифицирован как инвазивный плоскоклеточный рак. Таким образом, при двойном окрашивании p16/Ki-67 почти в 70% случаев этой группы оказались идентифицированы как истинный предрак и даже карцинома.

2. Группа исходно диагностированного HSIL (n=30). Первоначальный диагноз подтвердился в 19 (63,3%) наблюдениях. В 6 (20,0%) случаях после двойного ИГХ-окрашивания диагноз был пересмотрен в пользу LSIL, в 2 (6,7%) верифицирован инвазивный рак. В 3 (10,0%) наблюдениях экспрессия маркёров p16 и Ki-67 отсутствовала, эти случаи расценены как реактивные изменения цервикального эпителия при выраженном экзоцервиците.

3. Группа исходно диагностированного LSIL (n=30). После двойного окрашивания диагноз подтверждён в 22 (73,3%) случаях. В оставшихся 8 (26,7%) наблюдениях окрашивание не выявлено. Зарегистрированные тканевые изменения расценены как реактивные при выраженном экзоцервиците.

Таким образом, метод двойного окрашивания p16/Ki-67 является более точным, нежели использование одного ИГХ-маркёра. Результаты двойного окрашивания продемонстрировали способность таргетно влиять на выбор тактики ведения пациенток. При двойном окрашивании p16/Ki-67 патологоанатомическое заключение становится стратегической основой тактики акушера-гинеколога.

Заключение. ИГХ с коэкспрессией маркёров $p16^{MK4\alpha}$ и Ki-67 в одних и тех же клетках значительно повышает специфичность морфологического заключения. Существующие клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ, регламентирующие применение одного маркёра p16, вероятно, следует пересмотреть с целью уточнения специфичности патологоанатомической диагностики цервиколпатий.

Литература

1. *Кулешова О.Б., Домонова Э.А., Акимкин В.Г. Эпидемиологическая характеристика рака шейки матки в Российской Федерации // Acta Biomed Sci. 2024;9(5): 22-33.*
2. *Gisca T, Munteanu I-V, Vasilacheet I-A, et al. A Prospective Study on the Progression, Recurrence, and Regression of Cervical Lesions // J Clin Med. 2024; 13(5): 1368.*
3. *Министерство здравоохранения Российской Федерации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. Утверждены: 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/597_3.*

4. *Артемьева Е.А., Южакова И.С., Пахарукова М.И. и соавт. Эффективность иммуноцитохимического метода оценки коэкспрессии p16/Ki-67 в диагностике патологии шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2025; 21(2): 91-99.*

5. *Шамаракова М.В., Асатурова А.В., Трегубова А.В. и соавт. Современные возможности иммуноцитохимических исследований в диагностике интраэпителиальных поражений шейки матки // Новости клинической цитологии России. 2020;24(2):18-26.*

Калашникова С.А., Матвеев О.В., Натальченко Д.В.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ COVID-19

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 стала одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современности. Инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, сопровождается выраженными нарушениями иммунного ответа, системным воспалением и поражением различных органов и тканей. Особый интерес представляют лимфатические узлы, выполняющие важнейшую роль в формировании адаптивного иммунного ответа. Именно в лимфатических узлах происходит антигенпрезентация, активация Т- и В-лимфоцитов, формирование герминативных центров и дифференцировка иммунокомпетентных клеток. При COVID-19 лимфатические узлы подвергаются выраженной структурной перестройке, что отражает особенности взаимодействия вируса и иммунной системы.

Согласно современным литературным данным, морфологические изменения лимфатических узлов при COVID-19 включают лимфоцитарную деплецию, разрушение фолликулярной структуры, синус-гистиоцитоз, гемофагоцитоз, васкулопатию и микротромбозы. Эти изменения тесно связаны с развитием цитокинового шторма, иммунного истощения и нарушением гуморального иммунного ответа. В связи с этим изучение морфологических и иммуноморфологических особенностей лимфатических узлов при COVID-19 представляет значительный научный и практический интерес.

Цель исследования. Изучить морфологические и иммуноморфологические изменения лимфатических узлов бронхолёгочной группы у пациентов, умерших от тяжёлой формы COVID-19.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили лимфатические узлы бронхолёгочной группы, полученные при аутопсийном исследовании 18 пациентов с лабораторно подтверждённой новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Средний возраст пациентов составил 67 ± 8 лет.

Исследуемый материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующей стандартной гистологической проводкой. Изготавливались парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином. Проводилась морфометрическая оценка толщины капсулы, ширины коркового и мозгового вещества, диаметра лимфоидных фолликулов и состояния синусов лимфатических узлов. Анализ осуществляли с использованием световой микроскопии. Полученные результаты подвергались статистической обработке с вычислением средней арифметической величины и стандартного отклонения.

Результаты исследования. При макроскопическом исследовании лимфатические узлы были увеличены в размерах, имели плотноватую консистенцию и неравномерную окраску на разрезе. В отдельных случаях отмечались участки кровоизлияний и выраженной антракотической пигментации.

Микроскопическое исследование выявило выраженную перестройку архитектоники лимфатических узлов. Корковое вещество в большинстве наблюдений было расширено, однако структура лимфоидных фолликулов отличалась значительной неоднородностью.

У части пациентов определялись гиперплазированные фолликулы с широкими герминативными центрами и выраженной пролиферацией лимфоидных клеток. Одновременно в других участках наблюдалась редукция герминативных центров вплоть до полного исчезновения нормальной фолликулярной организации.

Паракортикальная зона была расширена за счёт пролиферации иммунобластов и крупных активированных лимфоцитов. Во многих препаратах выявлялись очаги лимфоцитарной деплеции и разрежения лимфоидной ткани.

Наиболее выраженные изменения отмечались в синусной системе лимфатических узлов. Субкапсулярные и мозговые синусы были расширены и заполнены макрофагами, лимфоцитами и клеточным детритом. Во многих случаях определялась картина выраженного синус-гистиоцитоза.

Мозговое вещество характеризовалось выраженной плазмоклеточной инфильтрацией. В отдельных случаях выявлялись признаки гемофагоцитоза.

Сосудистое русло демонстрировало признаки эндотелиального повреждения: полнокровие сосудов, периваскулярный отёк, утолщение сосудистых стенок и микротромбозы.

Морфометрический анализ показал достоверное увеличение толщины капсулы и расширение синусов лимфа-

тических узлов по сравнению с контрольной группой.

Обсуждение. Полученные результаты согласуются с современными представлениями о системном характере поражения иммунной системы при COVID-19. Выявленные изменения свидетельствуют о сочетании реактивных, воспалительных и дегенеративных процессов.

Лимфоцитарная деплеция и редукция герминативных центров отражают нарушение адаптивного иммунного ответа и истощение лимфоидной ткани. Подобные изменения рассматриваются как морфологический эквивалент иммунной дисфункции, развивающейся при тяжёлом течении коронавирусной инфекции.

Выраженный синус-гистиоцитоз свидетельствует об активации врождённого иммунитета и усилении фагоцитарной активности макрофагов. Плазмоклеточная инфильтрация указывает на напряжённость гуморального иммунного ответа.

Наличие микроангиопатии и микротромбозов подтверждает важную роль сосудистых нарушений в патогенезе COVID-19. Повреждение эндотелия сосудов и развитие гиперкоагуляционного синдрома являются характерными особенностями тяжёлых форм заболевания.

Полученные данные позволяют рассматривать лимфатические узлы как важный морфологический индикатор тяжести иммунопатологических процессов при COVID-19.

Заключение. Лимфатические узлы бронхолёгочной группы при COVID-19 подвергаются выраженной морфологической перестройке, включающей лимфоцитарную деплецию, нарушение фолликулярной организации, синус-гистиоцитоз, плазмоклеточную инфильтрацию и микроангиопатические изменения.

Наиболее тяжёлые изменения наблюдаются при длительном и тяжёлом течении заболевания и отражают развитие системной иммунной дисфункции.

Полученные результаты подчёркивают важность комплексного морфологического исследования лимфоидных органов при COVID-19 и могут быть использованы для дальнейшего изучения патогенеза коронавирусной инфекции.

Литература

1. *Zayratyants O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. Pathological anatomy of COVID-19. Moscow, 2020.*
2. *Caramaschi S., Kapp M.E., Miller S.E. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review // Modern Pathology. 2021. Vol. 34. P. 1614–1633.*
3. *Bryce C., Grimes Z., Pujadas E. et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience // Modern Pathology. 2021. Vol. 34. P. 1456–1467.*

Карпов М.А., Надеев А.П.

РОЛЬ АКТИВИРОВАННЫХ КЛЕТОК КУПФЕРА В ФОРМИРОВАНИИ ПОСТТОКСИЧЕСКОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОКИСЛЕННОГО ДЕКСТРАНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Новосибирск

Актуальность. Фиброз и цирроз печени характеризуется патологическим прогрессирующим накоплением коллагена в печени, деформацией структур органа, развитием тяжелых осложнений, оставаясь важной социально значимой проблемой [1, 2]. Основную роль в фиброзировании печени отводят клеткам Ито, которые обретают свойство коллагенообразования в результате эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [2,3]. В процессе ЭМП и коллагеногенезе участвуют такие клетки как гепатоциты, эпителий желчевыводящих протоков, эндотелий, резидентные фибробласты и циркулирующие мезенхимальные клетки, которые трансформируясь в миофибробласты экспрессируют α-SMA, продуцируют коллаген 1 типа. Процесс трансформации клеток связан с экспрессией клетками, подверженными трансформации факторов транскрипции SNAIL и SLUG, экспрессией профиброгенных факторов, таких как IL-1, TGF-β, главным образом, активированными макрофагами [3]. Однако, в настоящее время изученность механизмов формирования цирроза печени недостаточная, а высокоэффективные методы лечения цирроза отсутствуют [1, 2, 3]. Ранее нами было показано, что окисленный декстран (ОД) демонстрирует противофибротические свойства в различных экспериментальных условиях [4].

Цель исследования. Изучить роль ЭМП условиях формирования посттоксического цирроза и при воздействии окисленного декстрана.

Материалы и методы. В работе использовали крыс-самцов (n=40) Вистар массой тела 280-320 г., разделенные на 2 группы.

Животным 1-й (гепатоз) группы посттоксический цирроз печени моделировали интраперитонеальным введением 50% раствора CCl_4 на оливковом масле в объёме 1 мл/кг массы тела и через поилку — 6.5% водного раствора этилового спирта (в среднем 40 мл на крысу) в течение 60 суток. Животным 2-ой (цирроз+ОД) группы формировали посттоксический гепатоз аналогичным образом, но начиная с 30-х, и до 60-и суток эксперимента с периодичностью 1 раз в каждые 4 дня интраперитонеально вводили по 2 мл 5% водного раствора ОД (40 кДа). Животных выводили из эксперимента на 60-е и 90-е сутки от начала введения токсических факторов путём декапитации под наркозом.

Образцы печени подвергали стандартной гистологической обработке. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизон. Иммуногистохимическое окрашивание срезов производили стандартным пероксидазным методом с использованием монолональных антител к IL-1, TNF-α, SNAIL+SLUG в разведении, рекомендованном производителем (Bioss, США).

Подсчитывали численную (Nai) плотность фибробластов и клеток Ито, экспрессированных антителами структур, объёмную плотность (Vv) коллагена определяли с помощью закрытой тестовой системы из 25 точек площадью 1600 мкм^2 при увеличении в 400 раз.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Вероятность достоверности различий между сравниваемыми средними величинами (M±m) определяли с помощью критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

Результаты исследования. У крыс в 1-й группе (цирроз) объёмная плотность (Vv) коллагена на 69-е и 90-е сутки не изменялась, но у крыс, получавших ОД (2-я группа), величина исследуемого показателя уменьшилась в этот же период на 22,5%, и была на 46% и 56% меньшей, в сравнении с величиной аналогичного показателя у животных 1-й группы (цирроз). Численная плотность (Nai) клеток Ито и фибробластов у животных 1-й группы (фиброз) на 60-е сутки не отличалась от таковой у крыс 2-й группы (цирроз+ОД), и не изменялась на 90-е сутки. У животных 2-й группы величина исследуемых показателей на 90-е сутки уменьшилась в 2,5 и 1,9 раз соответственно, при этом, численная плотность (Nai)клеток Ито оказалась меньшей в 2,1 раз, а фибробластов – в 1,8 раз, в сравнении с таковыми у крыс 1-й группы в этот же период.

Провоспалительная активность клеток Купфера у крыс 1-й группы (цирроз) поддерживалась на протяжении эксперимента [2,3] (Таблица). Однако, на протяжении эксперимента численная плотность (Nai) клеток Купфера, экспрессирующих TNF-α нарастала, что, вероятно, было связано со вторичным повреждением паренхимы при циррозе (1). Численная плотность (Nai) экспрессирующих IL-1 клеток Купфера у крыс 1-й группы (цирроз) к 90-м суткам уменьшилась в 1,8 раз, но была в 5,6 раз большей, в сравнении с таковой у крыс, получавших ОД (2-я группа). На 90-е сутки эксперимента клетки Купфера в печени животных 2-й группы (цирроз+ОД) не проявляли провоспалительной активности. При этом, фибробласты печени крыс обеих групп экспрессировали на 60-е сутки SNAIL+SLUG, но на 90-е сутки у крыс 2-й группы в 10 раз меньше.

Таблица. Экспрессия провоспалительных цитокинов клетками Купфера, SNAIL+SLUG фибробластами печени крыс при циррозе и воздействии ОД, (M±m).

Исследуемый показатель	Период изучения (сутки)	Исследуемая группа	
		1-я группа (цирроз)	2-я группа (цирроз+ОД)
Экспрессия TNFα клетками Купфера	60	2,7±0,29	1,8±0,42*
	90	4,1±0,43	0,5±0,15*
Экспрессия ИЛ-1 клетками Купфера	60	5,0±0,41	1,4±0,25*
	90	2,8±0,22	0,5±0,12*
Экспрессия SNAIL+SLUG фибробластами	60	0,7±0,19	0,2±0,09
	90	1,0±0,18	0,1±0,06*

Примечание: * -отмечены достоверные различия средних величин между показателя у мышей 1-й и 2-й групп, $p<0.05$.

Заключение. Развитие цирроза печени связано с провоспалительной активностью клеток Купфера. ОД оказывает противофибротический эффект в связи с изменением функционального состояния фибробластов и нарушением сборки коллагена, влияя на механизм эпителиально-мезенхимального перехода.

Литература

1. *Щёкотова А. П. Циррозы печени // Пермский медицинский журнал. 2022. 39(4). С. 41–57.*
2. *Zheng S., Xue C., Li S., et al. Liver cirrhosis: current status and treatment options using western or traditional Chinese medicine // Front. Pharmacol. 2024. 15:1381476. doi: 10.3389/fphar.2024.1381476.*

3. *Tsyrkunov V., Andreev V., Kravchuk R., et al. Ito stellate cells (hepatic stellate cells) in diagnosis of liver fibrosis // Gastroenterol. Hepatol. 2019. 10(4). P.213–219. DOI: 10.15406/ghoa.2019.10.00384.*

4. *Shkurupy V.A., Karpov M.A., Troitskii A.V., et al. Effectiveness of composition based on oxidized dextran in the treatment of grade IIIB skin burns // Bull. Exp. Biol. Med. 2015. 158(5). P.628-631.*

Калекулина О.В., Кирьянов Н.А., Имомназарова Н.А.

СОСУДИСТАЯ АРХИТЕКТОНИКА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ижевск

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино», Душанбе, Таджикистан

Актуальность. Несмотря на многочисленные исследования как в нашей стране, так и за рубежом, на сегодняшний день отсутствует единая точка зрения на патогенез преэклампсии (ПЭ) [1,2]. Во время физиологической беременности в организме женщины происходят сложные процессы, которые обеспечивают нормальное функционирование системы мать-плацента-плод. Важную роль при этом играет система кровообращения, особенностью которой является образование нового сосудистого бассейна – маточно-плацентарно-плодового кровотока, происходящее на протяжении физиологической беременности и при преэклампсии [3,4]. Концепцию развития ПЭ можно сформулировать следующим образом: нарушение иммунологической адаптации в сочетании с генетическими факторами – торможение миграции трофобласта и отсутствие трансформации мышечного слоя спиральных артерий – нарушение равновесия в системе вазоконстрикторов и вазодилататоров с возникновением распространенного вазоспазма, влекущего за собой перестройку системной и органной гемодинамики, в том числе и маточно-плацентарно-плодового кровообращения – системное повреждение эндотелия [3,4,5]. В связи с вышесказанным, актуальным является изучение патоморфологических изменений сосудов ворсин плаценты при ПЭ.

Цель исследования. Изучить архитектонику сосудистого русла плаценты при физиологическом течении беременности и при преэклампсии у жительниц Таджикистана.

Материалы и методы. Материалом послужили плаценты, полученные после родоразрешения женщин с наличием преэклампсии (20 наблюдений) и при физиологической беременности (10 наблюдений). Исследование выполнено с использованием современного оборудования. В процессе работы использованы следующие методы: ретроспективный анализ медицинской документации, макроскопический, микроскопический, морфометрический, статистический.

Результаты и их обсуждение Проведенное морфометрическое исследование сосудов ворсинчатого дерева плацент у женщин с наличием преэклампсии и при физиологической беременности показало значительное различие между ними. Полученные результаты показывают, что происходит выраженная перестройка сосудистого русла ворсин хориона при ПЭ (таблица 1).

Таблица. Микроморфометрические показатели сосудов стволовых ворсин плаценты при физиологической беременности и при преэклампсии

Показатель	**Группа сравнения, физиологич. берем. n = 10**	**Преэклампсия n = 20**
Наружный диаметр сосудов стволовых ворсин (мкм)	135,5±2,09	119,2±1,36*
Внутренний диаметр сосудов стволовых ворсин (мкм)	82,5±1,12	46,2±1,02*
Толщина стенки сосудов стволовых ворсин (мкм)	51,9 ± 1,15	79,7±1,54*
Коэффициент элонгации (КЭ) сосудов стволовых ворсин (мкм)	1,64±0,03	1,09±0,02*
Коэффициент облитерации (КО) сосудов стволовых ворсин (мкм)	1,24±0,05	1,83±0,05*

Примечание: * при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$

Коэффициент элонгации (КЭ) сосудов — это отношение большего диаметра просвета сосуда к меньшему. Он отражает способность сосудов к растяжению, в норме коэффициент элонгации сосудов в стволовых ворсинах хориона в среднем соответствует 1,42±0,003 [3]. При тяжёлой преэклампсии значение коэффициента элонгации близко к 1,0, что отражает концентрический тип ремоделирования и сниженную способность сосудов к растяжению.

Коэффициент степени облитерации (КО) сосудов стволовых ворсин плаценты — это отношение площади сосудов со стенкой к площади её просвета. По результатам исследований, при преэклампсии разной степени тяжести этот коэффициент среднем составляет 1,26±0,06 [3]. В группе сравнения (табл.1) наружный диаметр

сосудов в стволовых ворсинах в среднем составил 135,5 ± 2,11 мкм, а внутренний диаметр — 82,5±1,12 мкм. Толщина стенки сосудов в стволовых ворсинах в среднем составила 51,9 ± 1,15 мкм. КЭ соответствовал 1,64±0,04 т.е. был более 1 и свидетельствовал о растяжимости сосудов. КО составил 1,24 ± 0,05.

В группе плацент с ПЭ (табл.1) отмечалась облитерационная ангиопатия, связанная с уменьшением внутреннего диаметра (46,2±1,02 мкм) и утолщением сосудистой стенки (79,7±1,54 мкм), при этом снижался КЭ (1,09±0,02) и увеличивалась степень стеноза просветов сосудов стволовых ворсин, а КО увеличился (1,83±0,05).

Облитерационная ангиопатия проявлялась утолщением стенок сосудов стволовых ворсин, сужением их просвета вплоть до полной облитерации, формированием внутрисосудистых септ с заменой одного широкого просвета сосуда на множество мелких. Это приводило к повышению сосудистого сопротивления в опорных ворсинах, что, в свою очередь, способствовало сужению просвета капилляров в терминальных ворсинах и, как следствие, вело к снижению диффузионно-обменной функции плаценты с формированием хронической плацентарной недостаточности.

Выводы. Таким образом, в основе морфогенеза облитерационной ангиопатии стволовых ворсин лежит прогрессирующее сужение просвета их сосудов с увеличением коэффициента облитерации, что приводит к снижению количества синцитио-капиллярных мембран в терминальных ворсинах. Повреждение сосудистого русла ворсин плаценты на всех уровнях ветвления приводит к повышению сосудистого сопротивления току крови, снижению диффузионно-обменной функции плаценты с формированием хронической плацентарной недостаточности.

Литература

1. *Михалёва Л.М., Грачева Н.А., Бирюков А.Е. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения // Архив патологии. 2018. № 2 (80). С. 11–7.*
2. *Воронова О.В., Милованов А.П., Михалева Л.М. Интеграционный подход в исследовании сосудов плаценты при преэклампсии // Научно-практический рецензируемый журнал Клиническая и экспериментальная морфология. – 2022. – Т. 11. – №. 3. – С. 30-44.*
3. *Воронова О.В. Морфогенез облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах плацент беременных с преэклампсией // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва – 2023.*
4. *Сидоренко В.Н., Зенько Л.И. Предикторы эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии // Медицинский журнал. 2020. № 4. С. 15– 21.*
5. *Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии // Гинекология. 2018. № 4 (20). С. 12–18.*

Казачков Е.Л., Гоголева Д.В., Казачкова Э.А.

РОЛЬ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В РЕГУЛЯЦИИ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИАЛЬНО-МИОМЕТРИАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Введение. В последние годы некодирующие РНК (нкРНК) рассматриваются как один из ключевых уровней посттранскрипционной регуляции при аденомиозе. Наиболее изученными классами нкРНК при этом заболевании принято считать микроРНК, длинные некодирующие РНК (длинные нкРНК) и циркулярные РНК (циркРНК). Они принимают участие в регуляции процессов пролиферации, инвазии, воспаления, децидуализации, ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса. В эндометрии нкРНК обеспечивают координацию экспрессии генов на различных уровнях, интеграцию механических, гормональных и иммунных сигналов, а также определяют ключевые звенья патогенеза аденомиоза, а именно: эпителиально-мезенхимальный переход, нарушение рецептивности, формирование хронического воспаления, что определяет их значимость не только как молекулярных регуляторов, но и как потенциальных диагностических и прогностических маркеров этого патологического процесса [1] Однако подавляющее большинство исследований основано на анализе эутопического эндометрия, эктопических очагов, клеточных моделей и биологических жидкостей (сыворотки крови), тогда как роль нкРНК в регуляции эндометриально-миометриального соединения (ЭМС), включающее базальный эндометрий и прилежащий к нему внутренний миометрий, остаётся при аденомиозе значительно менее изученной.

С учётом результатов научных исследований последних лет складывается впечатление о значительной регуляторной роли различных нкРНК в области ЭМС при аденомиозе. Появились литературные данные о происходящих в этой локации сложных взаимодействиях между эпителиальными, стромальными и гладкомышечными клетками, которые регулируются комбинацией гормональных и молекулярных сигналов нкРНК. Так, J.H. Huang al. [2] показали, что 17β-эстрадиол ускоряет пролиферацию гладкомышечных клеток внутреннего миометрия ЭМС при аденомиозе через ось let-7a/Lin28B. Авторы продемонстрировали снижение экспрессии

микроРНК-let-7a с одновременным повышение уровня экспрессии её регулятора Lin28B под действием эстрогена, что сопровождалось выраженным усилением клеточной пролиферации. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что микроРНК могут выступать медиаторами между гормональными сигналами и пролиферативной активностью клеток в проекции ЭМС, способствуя формированию гиперплазии эндометриальных элементов и активно ремоделируя миометрий в этой локализации.

Прямые доказательства, свидетельствующие о регуляторной роли нкРНК непосредственно в зоне ЭМС, представлены в работе Z. Guo et al. [3], которые выполнили РНК-секвенирование циркРНК в эутопическом эндометрии и ЭМС при аденомиозе. Авторы выявили выраженно изменённый профиль циркРНК в ЭМС: представительство 760 молекул было повышено, а 119 — снижено по сравнению с одноимёнными параметрами группы контроля. При этом значительная часть циркРНК демонстрировали сходные изменения как в эутопическом эндометрии, так и в ЭМС. Среди них повышенной экспрессией характеризовались hsa_circ_0002144 и hsa_circ_0005806, тогда как сниженная экспрессия регистрировалась относительно hsa_circ_0079536 и hsa_circ_0024766. Проведенный анализ выявил участки комплементарного взаимодействия с микроРНК у всех выделенных классов и указал на их возможную связь с MAPK-сигнальным путём [3]. Это позволяет предполагать участие циркРНК в формировании общей регуляторной сети, обеспечивающей изменения пролиферативной активности и межклеточных взаимодействий как эутопического эндометрия, так и компонентов ЭМС.

Дополнительные данные о роли нкРНК в патогенезе аденомиоза получены в исследованиях, посвящённых классам длинных нкРНК. Так, в работе Y. Zheng et al. [4] установлено, что длинная нкРНК-HAND2-AS1 участвует в регуляции клеточного роста посредством HAND2–FGFR-сигнального пути, а её подавление сопровождается усилением пролиферации и миграции клеток. Полученные данные указывают на важную роль длинных нкРНК в регуляции сигнальных путей, обеспечивающих тканевое ремоделирование при аденомиозе. Однако механизмы, подобные описанным в проведенном исследовании, в проекции ЭМС остаются практически неизученными. Современные методы пространственной транскриптомики позволяют более детально изучить молекулярные процессы в зоне ЭМС. В исследовании 2025 года B. Li et al. [5] показано, что переход от инвагинирующего эндометрия к глубоким очагам аденомиоза сопровождается специфическими транскрипционными изменениями, отражающими активацию программ инвазии, ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса и эпителиально-мезенхимального перехода. Хотя исследование не было сосредоточено только на нкРНК, оно усиливает концепцию ЭМС как стартовой зоны патологического процесса и создаёт основу для необходимости оценки нкРНК непосредственно в участках инвагинации эндометрия в миометрий.

Заключение. Совокупность современных данных свидетельствует о том, что ЭМС является не только морфологической, но и молекулярно-активной зоной, в которой нкРНК различных классов (микроРНК, длинные нкРНК и циркРНК) участвуют в регуляции ключевых процессов, лежащих в основе патогенеза аденомиоза. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что микроРНК могут выступать медиаторами гормонально-зависимой регуляции клеточной пролиферации, циркРНК — участвовать в формировании регуляторных сетей, включая взаимодействия с микроРНК, тогда как длинные нкРНК, как правило, вовлечены в контроль пролиферации и миграции клеток. В совокупности это указывает на многоуровневую нкРНК-опосредованную регуляцию процессов ремоделирования, инвазии и эпителиально-мезенхимального перехода в зоне ЭМС.

В то же время большинство имеющихся исследований не направлено на непосредственный анализ ЭМС, что существенно ограничивает понимание ранних этапов инвагинации базального эндометрия и формирования патологического очага аденомиоза. Всё это определяет необходимость дальнейшего изучения патогенетической роли комбинации гормональных и молекулярных сигналов в процессе нкРНК-регуляции в зоне ЭМС при аденомиозе.

Литература

1. *Watrowski R., Kostov S., Palumbo M. et al. Non-coding RNAs (microRNAs, lncRNAs, circRNAs) in adenomyosis: a systematic review of mechanistic and translational evidence // Int. J. Mol. Sci. 2025; 26 (21): 10713.*
2. *Huang J.H., Duan H., Wang S. et al. Estrogen 17β-estradiol accelerates the proliferation of uterine junctional zone smooth muscle cells via the let-7a/Lin28B axis in adenomyosis // Mol. Med. Rep. 2021; 23 (5): 337.*
3. *Guo Z., Duan H., Wang S. et al. RNA-seq reveals co-dysregulated circular RNAs in the adenomyosis eutopic endometrium and endometrial-myometrial interface // BMC Womens Health. 2022; 22 (1): 293.*
4. *Zheng Y., Wu S., Liu L. et al. Activation of HAND2-FGFR signaling pathway by lncRNA HAND2-AS1 in adenomyosis // Biol. Reprod. 2024; 110 (3): 490–500.*
5. *Li B., Qi J., Cao Y. et al. From invaginating site to deep lesion: spatial transcriptomics unravels ectopic endometrial penetration features in adenomyosis // Adv. Sci. (Weinh). 2025; 12 (20): e2411752.*

Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Комлева М.С.

ПАТОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИЯ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ПРИВЫЧНЫХ УСЛОВИЯХ

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) представляет собой патологическое состояние, которое сопровождается дисрегуляцией пролиферативных процессов в железистых структурах и изменением соотношения железисто-стромальных компонентов эндометриальной ткани, что современная патология трактует как предопухолевое состояние. Этиопатогенетической основой нарушения циклических морфофункциональных изменений эндометрия при ГЭ принято считать дисбаланс гормонального воздействия прогестерона, эстрогенов и продуктов их метаболизма на слизистую оболочку матки [1].

Вмести с тем характер структурных изменений железисто-стромального комплекса эндометрия во многом определяется активностью локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также степенью адаптации клеток к гипоксии (эффект Варбурга). Ранее интерес к РААС был связан с разработкой терапии сердечно-сосудистых заболеваний, однако признана её роль в альтерации, предопухолевой и опухолевой трансформации тканей. Локальная РААС участвует в секреторных преобразованиях эндометрия, ангиогенезе, пролиферации и миграции клеток, но при сверхэкспрессии её компонентов возможны предопухолевые изменения тканей, распространение атипичных клеток и потенцирование опухолевого роста [2]. В ходе проведенного нами иммуногистохимического (ИГХ) анализа биоптатов эндометрия при его патологии выявлено статистически значимое уменьшение уровня показателей экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и прогестероновых рецепторов (PR) в эндометриальной ткани от нормального эндометрия в фазе секреции к ГЭ без атипии и далее к ГЭ с атипией при наличии умеренной положительной корреляционной связи между этими показателями [3]. Однако полагаем, что необходимы дополнительные исследования особенностей экспрессии ACE2, PR и определение типа взаимной модуляции этих процессов, поскольку пока остается неясным характер взаимосвязи между снижением уровня прогестерона и нарушением работы локальной РААС с уменьшением экспрессии ACE2 [2]. При регистрации явлений опухолевой прогрессии и верификации эндометриоидной аденокарциномы мы наблюдали умеренную экспрессию ACE2 при слабой продукции PR [3]. Это согласуется с литературными данными о том, что гиперактивация РААС может потенцировать неопластическую трансформацию через активацию медиаторов, регулирующих клеточную пролиферацию, неоваскуляризацию, миграционную активность и инвазивные свойства клеток [2].

Кроме того, неопластическая трансформация ткани во многом связана с особенностями гликолиза: раковые клетки переключаются с митохондриального дыхания на быстрый, но менее эффективный, анаэробный гликолиз (эффект Варбурга), сопровождающийся образованием лактата и ускоряющий рост опухоли. Ключевую роль в этом процессе играет пируваткиназа М2 (PKM2), повышенная продукция которой обнаружена при разных видах карцином. PKM2 усиливает потребление глюкозы, выработку лактата и способствует прогрессированию опухоли. При этом гипоксия-индуцируемый фактор-1α (HIF-1α) активирует транскрипцию гена pkm2, а PKM2, в свою очередь, усиливает активность HIF-1α, создавая положительную обратную связь, которая поддерживает эффект Варбурга и рост новообразований [4].

Обнаруженные нами иммунопозитивные клетки с PKM2-маркёром в биоптатах эндометрия у пациенток с ГЭ свидетельствует в пользу появления специфического для рака аэробного гликолиза. Увеличение количества иммунопозитивных клеток в ряду от ГЭ без атипии к ГЭ с атипией и аденокарциноме эндометрия указывает на активизацию PKM2 в ходе предраковой и злокачественной трансформации элементов слизистой оболочки матки. Это позволяет клеткам быстро получать энергию для пролиферации, миграции и вторжения путем преобразования глюкозы в лактат даже при избытке кислорода, что удовлетворяет биосинтетические потребности компартментов новообразования [5].

Малоконтролируемое размножение раковых клеток и дезорганизованный рост кровеносных сосудов создают области с низким напряжением кислорода, которые ограничивают поступление питательных веществ и оксигенацию тканей. При этом усиленная реакция на HIF-1α при различных злокачественных новообразованиях стимулирует рост, инвазию и метастазирование опухоли [4]. По результатам нашей работы, при ГЭ без атипии иммунопозитивных клеток в отношении HIF-1α статистически значимо меньше по сравнению с таковыми при ГЭ с атипией. Наши результаты согласуются с данными литературы: повышенная экспрессия HIF-1α приводит к нарушению дифференцировки клеток эндометрия, усилению пролиферации и появлению клеточной атипии. Иная ситуация наблюдалась нами при анализе реакции на HIF-1α в условиях эндометриоидной аденокарциномы. В биоптатах эндометриоидной аденокарциномы высокой степени дифференцировки (G1) наблюдается прогнозируемая статистически значимая более высокая реакция на указанный маркер в сравнении с аналогичной реакцией у пациенток с ГЭ без атипии. Вместе с тем при эндометриоидной аденокарциноме умеренной степени дифференцировки (G2) доля HIF-1α-позитивных клеток составляет лишь 2,75%

(0%; 5,65%), в остальных случаях клетки железистого и стромального компартментов эндометрия иммунонегативны [5]. Растет число доказательств, что раковые клетки адаптируют метаболизм к гипоксии не только через HIF-1α. По мере прогрессирования опухоли их зависимость от HIF-1α снижается, что подтверждается меньшей реакцией на этот маркёр при умеренной дифференцировке аденокарциномы эндометрия по сравнению с высокой.

Изменение экспрессии PKM2 и HIF-1α в образцах эндометрия от гиперплазии без атипии до атипичной гиперплазии и аденокарциномы указывает на усиление эффекта Варбурга при опухолевой прогрессии. Возрастающий анаэробный гликолиз становится ключевым маркером метаболических изменений при развитии опухоли [4]. Поиск новых патогенетических звеньев онкотрансформации в эндометрии является базой разработки персонализированной тактики ведения пациенток с предраком и раком эндометрия.

Литература

1. *Чурносов В.И., Пономаренко И.В., Пономаренко М.С., Чурносов М.И. Этиология, патогенез, факторы риска гиперплазии эндометрия // Акушерство и гинекология. 2025; 6: 20-27.*
2. *Liu Y., Hao H., Lan T. et al. Physiological and pathological roles of Ang II and Ang- (1–7) in the female reproductive system. Frontiers in Endocrinology // 2022; 13: 1080285.*
3. *Затворницкая А. В., Казачков Е. Л., Казачкова Э. А. Морфофункциональные особенности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы эндометрия в условиях предопухолевых и неопластических заболеваний матки // Уральский медицинский журнал. 2026; 25(1): 29-41.*
4. *Alberghina L. The Warburg effect explained: integration of enhanced glycolysis with heterogeneous mitochondria to promote cancer cell proliferation // Int. J. Mol. Sci. 2023;.24(21):.15787.*
5. *Затворницкая А.В., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. и соавт. Эффект Варбурга при предопухолевых и опухолевых заболеваниях эндометрия // Клин. эксп. морфология. 2026; 15(1): 33-41.*

Коган Е.А.[1], Романовская А.Д.[1], Меерович Г.А.[2], Авраамова С.Т.[1], Меерович И.Г.[3], Каршиева С.Ш.[4], Щелокова Е.Е.[1], Жарков Н.В.[1], Демура Т.А.[1], Решетов И.В.[1]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СИНТЕТИЧЕСКИМИ БАКТЕРИОХЛОРИНАМИ С ЭЛИМИНАЦИЕЙ РАКОВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ ГЛИОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА

[1]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

[2]ФГБУН ФИЦ Институт общей физики имени А.М. Прохорова Российской академии наук, Москва

[3]ФГУ ФИЦ Фундаментальные основы биотехнологии Российской академии наук, Институт биохимии имени А.Н. Баха, Москва

[4]ФГАОУ ВО Национальный исследовательский технологический университет МИСиС, Институт биомедицинской инженерии, Москва

Введение. Глиобластома является наиболее распространенной злокачественной опухолью из всех новообразований центральной нервной системы. Источником развития глиобластом являются раковые стволовые клетки (РСК) [1]. Поскольку РСК устойчивы к стандартным терапевтическим подходам, то актуальной задачей является разработка методов, направленных на уничтожение РСК [2]. В качестве одного из перспективных подходов к лечению злокачественных новообразований рассматривается фотодинамическая терапия [3]. Для эффективного внедрения этого метода необходимо разрабатывать фотосенсибилизаторы (ФС) с оптимизированными для такого лечения свойствами. Цель исследования: изучение влияния ФС (бактериохлоринов) на опухолевые клетки с оценкой чувствительности клеток культур глиобластомы человека к фотодинамическому воздействию.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на клеточных культурах глиобластомы человека U251 (HTB-14 ™) и U87. Для проведения иммуноцитохимического анализа, клетки рассаживали по 10^6 клеток в 1 мл ростовой среды на стерильные предметные полилизиновые стекла (StarFrost, Великобритания), помещенные в 15-см чашки Петри, помещали в CO_2-инкубатор и инкубировали в стандартных условиях. Использовались следующие ФС – производные бактериохлоринов: $(3\text{-PyBS})_4BC$, $(3\text{-PyBrE})_4BCBr_4$, $(3\text{-PyEPy})_4BCBr_8$. Клетки инкубировали с ФС в течение 3 ч, после чего дважды отмывали от ФС средой DMEM, добавляли свежую ростовую среду и облучали планшет, используя многоэлементные светодиодные источники [4]. Морфологическое исследование проводилось на стеклах, окрашенных гематоксилином и эозином. Иммуногистохимические (ИГХ) реакции ставились на полилизиновых стеклах по общепринятому протоколу. Первичные антитела: ALDH1 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:200), CD133 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:500), CD34 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:2000), маркер пролиферации ki67 (readytouse, NOVOCASTRA, Великобритания), маркер апоптоза CASP3 (readytouse,

NOVOCASTRA, Великобритания). В качестве вторичных антител использовали антитела к антимышиным и антикроличьим иммуноглобулинам, ставили положительные (к ALDH1 на срезах ткани печени, к CD133 – ткани почки, к CD34 – ткани маточной трубы) и отрицательные контроли (без внесения соответствующего антитела). Для проведения статистической обработки полученных результатов использовали статистический пакет Statistica v. 10.0. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты исследования. Культуры клеток глиобластомы человека U251 и U87 представлены пластами отростчатых клеток с полиморфными ядрами с образованием сфероидных структур. Культуры обладали высокой пролиферативной активностью и низким уровнем апоптоза. Бактериохлорины – высокоэффективный класс ФС, селективно поражающих пролиферирующий пул опухолевых клеток через митохондриальный механизм. Результаты ИГХ-исследования до и после облучения ФС представлены в Таблице 1. После воздействия $(3\text{-PyBS})_4$BC с облучением опухолевые клетки по морфологическим характеристикам незначительно отличались от контрольных образцов. Выявлено незначительное уменьшение РСК, достоверно уменьшалась пролиферативная активность опухолевых клеток ($p<0,01$). После воздействия $(3\text{-PyBrE})_4BCBr_4$ с облучением плотность клеток на стекле уменьшилась в 2-3 раза, достоверно уменьшалась пролиферативная активность опухолевых клеток, возрастал апоптоз ($p<0,01$). При ИГХ исследовании выявлено снижение частоты РСК по изученным маркерам стволовости. После воздействия $(3\text{-PyEPy})_4BCBr_8$ с облучением плотность клеток на стекле уменьшилась в 2-3 раза, достоверно уменьшалась пролиферативная активность опухолевых клеток, возрастал апоптоз ($p<0,01$). При ИГХ исследовании выявлено снижение экспрессии маркеров РСК. Анализ результатов выявил статистически значимое ($p<0,01$) превосходство фотосенсибилизатора $(3\text{-PyEPy})_4BCBr_8$ над аналогом $(3\text{-PyBrE})_4BCBr_4$ по силе цитотоксического, антипролиферативного и проапоптотического действия в обоих случаях воздействия плотности дозы света на культуры глиобластомы человека U251 и U87.

Таблица. Экспрессия ИГХ-маркеров РСК, пролиферативной активности (ki67) и апоптоза (CASP3) до и после воздействия различных ФС ($p<0,05$)

Группа	**ALDH**	**CD133**	**CD34**	**Ki67**	**CASP3**
U251					
Контроль (до облучения ФС)	25	40	7	55	6
$(3\text{-PyBS})_4$BC с облучением	26	34	6	16	6
$(3\text{-PyBrE})_4BCBr_4$ **с облучением**	20	20	20	12	10
$(3\text{-PyEPy})_4BCBr_8$ **с облучением**	16	18	16	8	35
U87					
Контроль (до облучения ФС)	10	18	2	12	14
$(3\text{-PyBS})_4$BC с облучением	10	18	2	11	10
$(3\text{-PyBrE})_4BCBr_4$ **с облучением**	4	4	2	8	4
$(3\text{-PyEPy})_4BCBr_8$ **с облучением**	1	1	1,5	4	6

Выводы. На основании полученных данных, учитывая уровень экспрессии разных маркеров РСК, можно заключить, что культуры клеток глиобластомы человека U251 и U87 содержат гетерогенный состав РСК с наибольшим относительным количеством CD133 и ALDH1. Производные бактериохлоринов оказывают повреждающее действие на все виды раковых клеток культур глиобластомы человека U251 и U87 за счет подавления их пролиферативной активности, усиления апоптоза и уничтожения всех типов РСК.

Литература

1. *Gimple RC, Bhargava S, Dixit D, Rich JN. Glioblastoma stem cells: lessons from the tumor hierarchy in a lethal cancer. Genes Dev. 2019 Jun 1;33(11-12):591-609. doi: 10.1101/gad.324301.119.*
2. *Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, Dewhirst MW, Bigner DD, Rich JN. 2006a. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. Nature 444: 756–760. 10.1038/nature05236*
3. *Chen L., Lin Y., Ding S., Huang M., Jiang L. Recent Advances in Clinically Used and Trialed Photosensitizers for Antitumor Photodynamic Therapy// Mol Pharm. 2025. Vol. 22. № 7. 33530-3541. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5c00110.*
4. *Meerovich G., Linkov K., Nekhoroshev A., Borodkin A., Akhlyustina E., Angelov I., Glechik D., Loschenov V. Devices for Photodynamic Studies Based on Light-Emitting Diodes // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. 2021. Vol. 7, № 4. P. 040308. DOI: 10.18287/JBPE21.07.040308.*

Косумова Х.С., Волченко Н.Н., Капланская И.Б.

ПОРАЖЕНИЕ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЭКСТРАНОДАЛЬНЫХ ЛИМФОМАХ

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Специфическое поражение костного мозга (КМ) при неходжкинских экстранодальных лимфомах (НЭЛ) существенно влияет на стадирование, выбор тактики лечения и прогноз заболевания. На сегодняшний день данные лучевых методов диагностики не в полной мере отражают статус КМ, в связи с чем трепанобиопсия остается золотым стандартом исследования[1].

Цели и задачи исследования. Оценить диагностическую значимость трепанобиопсии КМ в стадировании НЭЛ и провести сравнительный анализ результатов морфологического исследования с данными позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ ПЭТ-КТ), для выявления случаев гипер- и гиподиагностики[2].

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования 86 пациентов с верифицированной НЭЛ за период 2020–2025 гг. В когорту вошли 44 (51,2%) мужчины и 42 (48,8%) женщины в возрасте от 18 до 79 лет (медиана — 62 года). Всем больным в обязательном порядке выполнялись ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ и трепанобиопсия КМ. Распределение пациентов по первичной локализации опухоли: средостение — 24,4% (n=21), желудок — 19,8% (n=17), кости — 10,5% (n=9); прочие локализации (щитовидная, молочные и большие слюнные железы, небные миндалины, конъюнктива, печень, селезенка, надпочечники, яички, тонкая кишка и др.) составили в совокупности 45,3% (n=39). Оценивалась частота вовлечения КМ в зависимости от анатомической локализации первичного очага и гистологического варианта лимфомы.

Статистический анализ выполнен с использованием точного критерия Фишера (для таблиц сопряженности R x C) и критерия Мак-Немара для связанных выборок. Наличие связи признавали значимым при $p < 0,05$.

Таблица. Частота поражения костного мозга при различных гистологических вариантах неходжкинских экстранодальных лимфом (n=86)

Вариант экстранодальной лимфомы	**Кол-во случаев**	**Поражение костного мозга по данным гистологии, n(%)**	**Поражение костного мозга по данным ПЭТ-КТ, n(%)**
Первичная медиастинальная -крупноклеточная лимфома			1(6,3%)
Диффузная В-крупноклеточная лимфома		(17,6%)	5(14,7%)
High-grade B-cell lymphoma	6	3(50,0%)	3(50,0%)
Лимфома Беркитта	2	1(4,8%)	1(5,6%)
Лимфома из клеток маргинальной зоны		(50,0%)	3(30,0%)
Мантийноклеточная лимфома	7	(57,1%)	2(28,6%)
Классическая фолликулярная лимфома	2		1(50,0%)
Лимфома из малых лимфоцитов/ХЛЛ	1	1(4,8%)	0
Лимфоплазмоцитарная лимфома		(100%)	1(100%)
Плазмоцитома			1(20,0%)
Т-клеточная лимфома, CD4+			0
Т-клеточная лимфома, CD8+	1	0	0
Т-лимфобластная лимфома/лейкоз	1	1(100%)	0
Всего случаев , %	86	21(24,4 %)	18(20,9%)

Результаты исследования. Специфическое поражение КМ по данным гистологического исследования верифицировано у 24,4% (n=21) из 86 пациентов, что послужило основанием для реклассификации стадии заболевания до IV у 8,1% больных (n=7)[1]. Частота вовлечения КМ достоверно ассоциирована с гистологическим подтипом НЭЛ (точный критерий Фишера, p = 0,014). Наиболее часто КМ поражался при мантийноклеточной лимфоме — 57,1% (n=4 из 7), лимфоме из клеток маргинальной зоны — 50,0% (n=5 из 10) и High-grade B-cell лимфоме — 50,0% (n=3 из 6). При диффузной В-крупноклеточной лимфоме частота поражения составила 17,6% (n=6 из 34). При первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме (n=16) вовлечения КМ зарегистрировано не было (0%). В зависимости от анатомической локализации наибольшая частота поражения КМ отмечена при НЭЛ желудка — 35,3% (n=6 из 17).

По результатам ПЭТ-КТ костный мозг поражен в 20,9% наблюдений (n=18). Результаты гистологического исследования и ПЭТ-КТ совпали в 77,9% случаев (n=67: 10 истинно положительных и 57 истинно отрицательных результатов). При этом ложноположительный результат ПЭТ-КТ отмечен в 44,4% случаев среди всех ПЭТ-позитивных больных (n=8 из 18), а ложноотрицательный результат (пропущенное ПЭТ-КТ поражение КМ) — в 16,2% случаев среди всех ПЭТ-негативных больных (n=11 из 68). Только у 11,6% пациентов от общей когорты (n=10 из 86) поражение КМ по ПЭТ-КТ было подтверждено морфологически.

Заключение. ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ демонстрирует высокую специфичность (87,7%), но неудовлетворительно низкую чувствительность (47,6%) при оценке поражения КМ у больных НЭЛ, пропуская более половины реальных случаев вовлечения ткани.

Высокая частота ложноотрицательных (16,2% от ПЭТ-негативных) и ложноположительных (44,4% от ПЭТ-позитивных) результатов обосновывает необходимость обязательного выполнения трепанобиопсии КМ на этапе первичного стадирования НЭЛ независимо от данных лучевой диагностики.

Литература

1. *PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. Anjum Bashir Khan, Sally Fiona Barrington, Nabegh George Mikhaeel, Alesia Abigael Hunt, Laura Cameron, Tim Morris, Robert Carr, Blood journal. Volume 122, Issue 1, 4 July 2013, Pages 61-67 doi.org/10.1182/blood-2012-12-473389*
2. *Возможности ПЭТ/КТ с 18F-Фдг в диагностике и стадировании лимфом. Н.Г. Чанчикова, Е.А. Дудникова, Е.А. Карлова, А.С. Савельева, О.А. Силкина, Р.В. Зельчан, И.Г.Синилкин, О.Д. Брагина, А.А. Медведева, В.И. Чернов. Вопросы онкологии, 2019. том 65, No 1. С.147-152*

Коган Е.А.[1], Романовская А.Д.[1], Меерович И.Г.[2], Каршиева С.Ш.[3], Щелокова Е.Е.[1], Жарков Н.В.[1], Демура Т.А.[1], Решетов И.В.[1]

ИЕРАРХИИ РАКОВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ ОПУХОЛЕЙ

[1] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

[2] ФГУ ФИЦ Фундаментальные основы биотехнологии Российской академии наук, Институт биохимии имени А.Н. Баха, Москва

[3] ФГАОУ ВО Национальный исследовательский технологический университет МИСиС, Институт биомедицинской инженерии, Москва

Введение. Злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смертности в мире, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении. Рецидивирование опухолей и их устойчивость к терапии связаны с наличием в их составе особой популяции раковых стволовых клеток (РСК). Остается окончательно не решенным вопрос о том, существует ли в одной опухоли одна РСК, или речь идет о возможном существовании гетерогенных РСК, что делает опухоль динамичной и адаптивной системой, а также осложняет их изучение [1]. Не все РСК зависят от одних и тех же молекулярных путей, поэтому их маркерный профиль может варьировать. Разные субпопуляции РСК могут экспрессировать разные комбинации маркеров [2, 3]. Точное знание маркеров позволит создавать органоспецифичные терапевтические стратегии. Цель исследования: проанализировать гетерогенность РСК в различных клеточных культурах злокачественных опухолей по экспрессии маркеров стволовости.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на 6 клеточных культурах раковых клеток: глиобластомы U-251, глиобластомы U-87 (HTB-14 ™), рака шейки матки SiHa (HTB-35 ™) и HeLa (CRM-CCL-2 ™), рака кожи вульвы A431(CRL-1555 ™), аденокарциномы легкого – A549 (CRM-CCL-185 ™). Морфологическое исследование проводилось на стеклах, окрашенных гематоксилином и эозином. Иммуногистохимические (ИГХ) реакции ставились на полилизиновых стеклах по общепринятому протоколу [4]. Первичные антитела включали: ALDH1 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:200), CD133 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:500), CD34 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:2000), маркер пролифера-

ции Ki67 (readytouse, NOVOCASTRA, Великобритания), маркер апоптоза CASP3 (readytouse, NOVOCASTRA, Великобритания). Выбор маркеров РСК основывался на универсальности их экспрессии в исследованных нами клеточных культурах. В качестве вторичных антител использовали антитела к антимышиным и антикроличьим иммуноглобулинам, ставили положительные (к ALDH1 на срезах ткани печени, к CD133 – ткани почки, к CD34 – ткани маточной трубы) и отрицательные контроли (ИГХ реакция без внесения соответствующего антитела). Оценка результатов реакций проводилась морфометрически путем подсчета процента клеток опухоли со специфическим окрашиванием ядра и/или цитоплазмы на 3000 клеток опухоли, выраженного в процентах. Определялось также количество сфероидных структур (СФР) путем подсчета 3000 клеток с расчетом их среднего количества на 1000 клеток. Мы оценивали их количество, размеры и клеточный состав с расчетом коэффициента корреляции Пирсона. Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с использованием электронных таблиц Microsoft Excel.

Результаты исследования. В препаратах культура клеток аденокарциномы легкого (А549) представлена пластом атипичных клеток цилиндрической и полигональной формы с полиморфными ядрами. Клеточные культуры глиобластомы (U-251 и U-87) представлены пластами отростчатых клеток с полиморфными ядрами, гигантскими многоядерными клетками от 3 до 5 в поле зрения. Культуры клеток плоскоклеточного рака шейки матки (SiHa) и аденокарциномы шейки матки (HeLa) представлены пластами атипичных клеток веретеновидной и полигональной формы с полиморфными ядрами, единичными гигантскими многоядерными клетками. Культура клеток плоскоклеточного рака кожи вульвы (А431) представлена пластом атипичных клеток веретеновидной и полигональной формы с полиморфными ядрами. Количество СФР на 1000 опухолевых клеток, их размеры (мкм), степень экспрессии ИГХ-маркеров стволовости (%) в каждой культуре представлены в Таблице 1.

Таблица. Количество сфероидов на 1000 опухолевых клеток и экспрессия РСК в культурах раковых клеток, %

	ALDH1	CD133	CD34	CASP3	Ki-67	СФР	Размер СФР, мкм
A549	25±1,05	10±1,63	30±2,35	3±0,94	83±1,67	8	50-100
U-251	25±3,40	40±4,01	7±0,57	7±0,88	83±2,44	4	30-40
U-87	10±0,81	18±7,25	2±0,94	16±2,50	12±0,94	3	
SiHa	40±3,86	20±2,08	25±2,92	20±1,12	40±1,48	6	25-70
HeLa	30±0,36	45±0,97	40±1,33	25±2,59	25±2,26	7	
A431	8±0,44	6,5±0,08	2±0,32	5±0,18	5±0,29	4	50-70

Рассчитан коэффициент корреляции Пирсона между количеством сфероидов на 1000 опухолевых клеток во всех культурах клеток и степенью экспрессии маркеров РСК, выраженной в процентах. Коэффициент корреляции массивов данных «CD34-сфероиды» составил 0,921 (сильная корреляция), «CD133-сфероиды» – 0,070 (слабая корреляция), «ALDH-сфероиды» – 0,635 (средняя корреляция). Корреляционная зависимость между степенью экспрессии различных маркеров РСК: «ALDH-CD34» (сильная корреляция, r=0,734), «ALDH-CD133» (средняя корреляция, r=0,440), «CD133-CD34» (слабая корреляция, r=0,363).

Выводы. В культурах раковых клеток, изученных нами, обнаружено существование гетерогенности РСК по поверхностным маркерам стволовости ALDH1, CD34 и CD133. Описана индивидуальная иерархия РСК в опухолевых культурах: в аденокарциноме легкого преобладают ALDH1+ и CD34+, в культурах глиобластом преобладают CD133 и ALDH1, в карциномах шейки матки все варианты РСК присутствовали в относительно высоком количестве. Сфероидные структуры в клеточных культурах, вероятно, могут считаться аналогами ниш РСК в ткани опухоли, поскольку в клеточных культурах РСК, в основном, сконцентрированы в сфероидных структурах различных размеров и в разных количествах. Корреляционный анализ между типами РСК и количеством сфероидных структур также косвенно подтверждает существование индивидуальной гетерогенности РСК в изученных нами опухолях, что, гипотетически, может отражать не только стадию опухолевой прогрессии, но и влиять на резистентность их к противоопухолевой терапии.

Литература

1. *Capp JP. Cancer Stem Cells: From Historical Roots to a New Perspective. J Oncol. 2019 Jun 11;2019:5189232. DOI: 10.1155/2019/5189232.*
2. *Huang EH, Hynes MJ, Zhang T, Ginestier C, Dontu G, Appelman H et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis. Cancer Res. 2009;69(8):3382-9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4418.*
3. *Liou GY. CD133 as a regulator of cancer metastasis through the cancer stem cells. Int J Biochem Cell Biol. 2019;106:1–7. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.10.013.*

4. *Мавликеев М.О., Архипова С.С., Чернова О.Н., Титова А.А., Певнев Г.О., Шафигуллина А.К. и др. Краткий курс гистологической техники: учебно-методическое пособие. Казань: Казанский университет, 2020. 107 с.*

Кошлич К.А., Надеев А.П.

ОПЫТ СОЗДАНИЯ ЦИФРОВОГО МУЗЕЯ МАКРОПРЕПАРАТОВ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

Актуальность. Музеи при университетах – ключевые элементы образовательной и научной среды, где учебный процесс тесно переплетается с теорией и практикой медицины. Кроме того, музеи анатомии человека и патологической анатомии способствуют популяризации научных медицинских знаний среди населения и, прежде всего, в молодежной среде.

Музеи патологической анатомии в медицинских университетах являются одними из важнейших звеньев в подготовке студентов, курсантов и практических работников здравоохранения. В разные годы использовались сухие и влажные методы сохранения макропрепаратов. Г.В. Шор (1872 – 1948) применял сухой метод, который больше подходил для тонкостенных органов. В.Т. Талалаев (1886 – 1947) заключал препараты в плотную желатиновую среду, называемый методом пластинации. Применение сухого метода и пластинации достаточно трудоемкие техники, требующие много времени для подготовки препарата к окончательному заключению, и достаточно материалоемкие и ресурсозатратные: нужно большее количество смесей и растворов, которые не просты в получении и использовании [1]. По этой причине наибольшее распространение получил влажный метод, заключающийся в погружении зафиксированного органа в стеклянный прозрачный сосуд с консервирующей жидкостью, состав которой может быть различным [2].

Метод сохранения особенно важен, когда идет речь о сохранении и реставрации больших коллекциях, где объектов может быть тысяча и более. Такие объемы требуют значительного количества сотрудников, обладающих навыками и опытом в данном ремесле. Также вызывает сложности приобретения и обновления стеклянных банок, в частности, специально музейных, которые дают возможность полноценно проэкспонировать препарат. За рубежом музеи при медицинских университетах, например такой как Музей Патологии Национального университета Сингапура (The Pathology Museum, National University of Singapore), открытый в 1907 году, применяет метод пластинации с погружением препарат в пластиковый бокс и заливкой эпоксидной смолой [3]. Но из-за сложности этого метода музей насчитывает лишь 260 препаратов.

В виду перечисленных причин, редкие макропрепараты, которые, как правило, невозможно встретить в наше время (к примеру, макропрепарат номы, как осложнение коревой инфекции, оспенные папулы и везикулы на коже, врожденные пороки развития и другие), хранятся в запасниках музеев и не имеют возможность быть проэкспонированы на семинарских занятиях в силу своей эксклюзивности.

Музей кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет, основанный в 1935 году первым заведующим кафедрой патологической анатомии университета профессором В.М. Константиновым (1897 – 1967), имеет 90-летнюю историю. На протяжении этих лет музей регулярно пополнялся, старые макропрепараты ремонтировались, и в настоящее время музей содержит более двух тысяч макропрепаратов, более 100 из них являются редкими, что создает определенные трудности в их активном использовании на семинарских занятиях, лекциях, просветительской деятельности.

В этой связи возникает запрос на формирование специализированной цифровой среды по дисциплине «патологическая анатомия» и тем самым ставит новые задачи перед заведующими музеев, что позволит не только усилить профессиональную подготовку студентов, курсантов и врачей-патологоанатомов, но и иметь возможность обмена редкими экспонатами для повышения квалификации специалистов из других регионов. Это обусловлено как широким внедрением в последнее время в образование IT-технологий [4], так и внедрением в медицине искусственного интеллекта в диагностический процесс и образование. Все это предполагает возможность применения новейших цифровых технологий для непосредственного поддержания крупных музеев, чьи коллекции могут насчитывать тысячи объектов и нуждаются в сохранении исторических экземпляров.

Цели исследования. Создание цифрового музея с возможностью его использования студентами на семинарских занятиях, а также в самоподготовке, как на персональных компьютерах, так и мобильных устройствах.

Материалы и методы. Материалом послужили макропрепараты, находящиеся в музее кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет. Материал был оцифрован с помощью устройств захвата кадров в проекции 360 градусов в специальной светопоглотительной станции. Разработан специальный плеер для просмотра препарата 360 градусов, с возможностью увеличения изображения, а также формирования меток на предпочитаемых локализациях с пояснением.

Результаты. В исходе оцифровки материала был сформирован начальный каталог из 25 макропрепаратов,

относящихся к предстоящему семинарскому занятию. Студентам был представлен доступ к цифровому музею с возможностью обзора макропрепаратов 360 градусов, патологические изменения были обозначены метками с пояснениями, также имелась возможность увеличения изображения для более детального изучения объекта. На семинарском занятии студенты имели возможность использовать смартфон для обзора и описания этих макропрепаратов на практической части.

Качество теоретической подготовки оказалось значительно выше по сравнению с классическим (нецифровым) методом: обзор бумажных и электронных атласов, фотографии из учебника. Пометки с пояснениями сыграли ключевую роль для понимания и локализации патологических изменений в органах.

Заключение. Оцифровка макропрепаратов делает не только возможным более детальное изучение материала студентами и курсантами, а также сохранить редкие экспонаты с возможностью их презентации на лекциях или конференциях.

Литература

1. *Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. 5-е изд., испр. и доп. – Л : Медгиз, 1969 — 423 с.*
2. *Абрикосов А.И. Техника патолого-анатомических вскрытий трупов. – М.: Госиздат, 1925. – 200с.*
3. *https://medicine.nus.edu.sg/pathweb/virtual-pathology-museum/*
4. *Тужилин Д.О., Рябуха Е.В. Инновации и перспективы развития информационных технологий в образовательной деятельности. Гуманитарные проблемы военного дела. 2022. № 3 (32). С. 76-7*

Куликов С.В., Смирнов Н.А., Вольхин Н.А., Крюкова П.Е., Вальмонт Д.Ю.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОЛИОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ, СПРОВОЦИРОВАННОЙ КОМПЛЕКСОМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СРЕДСТВ ПЕРВОГО РЯДА

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

Актуальность. Противотуберкулезные средства первого ряда (изониазид и рифампицин), несмотря на повсеместный рост форм туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, в настоящее время применяются более чем у половины заболевших [1]. Длительное применение этих препаратов сопряжено с множеством побочных эффектов в отношении структуры и функции паренхиматозных органов. Наиболее часто от туберкулостатиков первого ряда страдает печень, хотя в последнее время фтизиатрами все чаще отмечается негативное влияние этих средств на почки и поджелудочную железу [2]. Фармакологическая защита отмеченных органов предполагает задействование особой группы препаратов — органопротекторов, для пополнения арсенала которых необходимы предварительные эксперименты на лабораторных животных с корректным моделированием токсического поражения паренхиматозных органов. Наиболее часто для экспериментальной оценки гепатопротекторной активности лекарств в условиях применения противотуберкулезных средств первого ряда используется методика Сливки Ю.Н. (1989), предполагающая двухнедельное введение крысам комбинации рифампицина, изониазида и пиразинамида [3]. Однако наши предварительные исследования с точным воспроизведением этой методики далеко не всегда обнаруживали у лабораторных крыс четкие гистологические признаки поражения исследуемого органа.

Цель исследования. Модификация известной методики моделирования у подопытных крыс лекарственной патологии печени, спровоцированной комплексом основных противотуберкулезных средств первого ряда, гарантирующая возникновение у лабораторных животных обратимых структурных изменений в тканях печени, почек и поджелудочной железы, способных к регрессу под влиянием экспериментальной фармакотерапии.

Материалы и методы. Для проведения эксперимента было решено усилить повреждающее влияние известного способа моделирования токсического гепатита с возможным распространением органотоксичного влияния на почки и поджелудочную железу за счет повышения дозировки изониазида, увеличении срока воздействия до 3 недель, а также замены пиразинамида на этанол, задействованного в качестве фактора потенцирующего органотоксичность. Объектом исследования послужили 60 белых крыс-самцов, массой 230-250 г, из которых 20 были интактными, а остальные 40 были разделены на 2 экспериментальные группы (контроль и опыт) и получали в течение 3 недель внутрижелудочно изониазид в дозировке 100 мг/кг, рифампицин 250 мг/кг, а также внутрибрюшинно 25% раствор этанола в дозировке 3г/кг. Контрольная группа крыс лечения не получала, а в опытной группе в качестве экспериментальной фармакотерапии применялись подкожные инъекции глутоксима в дозировке 40 мг/кг.

По окончанию эксперимента под прикрытием препарата «Золетил» отбирали кровь для биохимического анализа и на аутопсии получали органы для гистологического исследования. Материал фиксировали в 10% ней-

тральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной не более 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, по Масону и Харту. Стереометрическое исследование печени, почек и поджелудочной железы проводили для определения удельной площади различных тканевых компонентов этих органов. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью t -критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными, если ошибка средней не превышала 5%.

Результаты. По окончании эксперимента в контрольной группе была зафиксирована 70% летальность. Кроме того, вследствие смоделированной патологии у контрольных крыс отмечались значительные структурные изменения в исследуемых паренхиматозных органах. В печени было зафиксировано развитие гидропической дистрофии, крупнокапельной тотальной жировой дистрофии, сливных некрозов в печеночных дольках, а также межуточного воспаления портальной стромы. В почках наблюдались дистрофически-некротические изменения эпителия извитых канальцев и картина межуточного нефрита, а со стороны поджелудочной железы — имелись признаки межуточного воспаления междольковой и внутридольковой стромы. Стереометрическое исследование позволило установить, что удельная площадь гепатоцитов уменьшалась в 1,2 раза ($p<0,05$), а площадь занимаемая синусоидами и стромой увеличивалась в 1,3 раза ($p<0,001$), по сравнению с интактными животными. Удельная площадь почечных телец уменьшалась в 1,2 раза ($p<0,05$), а стромы и канальцевого аппарата увеличивалась в 1,3 раза. Удельная площадь островков и ацинусов в поджелудочной железе уменьшалась в 1,1 раза ($p<0,05$), а площадь стромы возрастала в 1,3 раза ($p<0,001$), по отношению к интактным крысам.

Курсовое назначение глутоксима в условиях смоделированной интоксикации позволило двукратно повысить выживаемость лабораторных животных, а также в разной степени нивелировать изменения в паренхиматозных органах. В частности, в печени и почках также, как и в контроле, наблюдались дистрофические изменения паренхимы, но при этом некроза гепатоцитов и нефроцитов обнаружено не было. Гистологически в данных сериях, также как в контроле, определялась картина межуточного гепатита, нефрита и панкреатита. В этой серии, удельная площадь гепатоцитов увеличивалась в 1,2 раза ($p<0,05$), а стромы и синусоидов – уменьшалась в 1,1 раза ($p<0,05$), по сравнению с контролем. Удельная площадь почечных телец увеличивалась в 1,2 раза ($p<0,05$), а этот показатель в отношении стромы и канальцев уменьшался в 1,2 раза ($p<0,05$), по сравнению с контрольными животными. Удельная площадь ацинусов и островков поджелудочной железы при использовании глутоксима увеличивалась в 1,1 раза ($p<0,05$), а стромы – уменьшалась в 1,1 раза ($p<0,05$), по отношению к контролю.

Выводы.

1. Модификация известной методики моделирования лабораторных крыс токсического гепатита комплексом основных противотуберкулезных средств позволила смоделировать у всех подопытных животных состояние токсической полиорганной патологии, сопровождающейся характерными патологическими сдвигами в структуре тканей печени, почек и поджелудочной железы.

2. Апробация созданной модели полиорганной патологии позволила получить экспериментальные доказательства способности гепатопротектора глутоксим в условиях массированного применения комплекса основных протитуберкулезных средств первого ряда достоверно предотвращать токсические патоморфологические изменения в печени, а также проявлять умеренный нефро- и панкреопротекторный эффект.

Литература

1. *Перова Н.Н., Батищева Г.А., Музалевская Е.Н., Атякшин Д.А. Неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезной терапии // Прикладные информационные аспекты медицины. — 2019. — Т. 22. — № 3. — С. 48-53.*
2. *Клочков А.Е., Губергриц Н.Б. Тактика лечения лекарственного панкреатита, вызванного противотуберкулезными средствами // Современная гастроэнтерология.- 2012 — №5. – С.31–35.*
3. *Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулёзными препаратами (экспериментальное исследование) // Антибиотики и химиотерапия. — 2011. — Т. 56. — № 1-2. С. — 13-17.*

Куликов С.В., Павлов А.В.

ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛЕКТРОННОГО УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА «ВИРТУАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ ДЛЯ БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ» В ИЗУЧЕНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

Введение. Виртуальная микроскопия, основанная на технологии whole-slide imaging (WSI), широко используется в образовательном процессе при изучении морфологических дисциплин, том числе и патологической

анатомии. Изменение подхода к изучению предмета при переходе от световой к виртуальной микроскопии, требует создания новых цифровых ресурсов и отработки методики их интеграции в классическую модель организации учебного процесса. Для решения этой задачи на кафедре патологической анатомии Ярославского государственного медицинского университета, полностью перешедшей с 2021 года к изучению микропрепаратов в режим виртуальной микроскопии, разработан цифровой учебно-методический комплекс для преподавания дисциплины как в очном, так и в дистанционном формате по программам специалитета и дополнительного профессионального образования.

Электронный учебно-методический комплекс «Виртуальная патология для будущих врачей» представляет собой пакет программ, используемый в ходе аудиторной и внеаудиторной работы, рассчитанный для преподавателя и обучающегося. Данный цифровой образовательный ресурс (объем 30,7 Гб) представляет объединенную общей программной оболочкой (HTML) совокупность аннотированных оцифрованных изображений 215 микроскопических и 158 анатомических препаратов по патологической анатомии (общая и частная патология) в графическом формате zif, систематизированной по основным разделам курса патологической анатомии таким образом, чтобы эти материалы могли быть визуализированы через любой браузер в режиме виртуальной микроскопии. Переход к изображениям и описаниям алгоритмов работы с ними осуществляется из списка и аннотаций препаратов в соответствующем разделе посредством гиперссылок.

Комплекс включает функциональные модули (электронный практикум с тематическим и календарным планом занятий, демонстрационные коллекции по общей и частной патологии, экзаменационный блок) на русском и английском языках. Содержание ресурса полностью соответствуют требованиям ФГОС3++ для направлений подготовки укрупненной группы специальностей 31.00.00 Клиническая медицина (31.05.01-Лечебное дело, 31.05.02-Педиатрия, 31.05.03-Стоматология). В рамках развития дистанционного внеаудиторного компонента обучения, а также для повышения эффективности самостоятельной работы в очном режиме, разработана web-версия практикума «Изучаем патологическую анатомию в дистанционном режиме» (https://hist.yma.ac.ru/pathology.html), позволяющая студенту работать удаленно с виртуальными макро- и микропрепаратами в любое время суток из любой точки мира.

В основу электронного учебно-методического комплекса положены оригинальные цифровые продукты, зарегистрированные Федеральной службой по интеллектуальной собственности (12 баз данных) и ФГБУ НТЦ «Информрегистр» (2 электронных учебных издания). Для расширения сферы работы с нативными макропрепаратами и цифровыми их копиями при изучении частной патологической анатомии также внедрена программа Pathology 3D или «Вирховский стол». Весь пакет обозначенных программ для очной и внеаудиторной работы продублирован на английском языке для работы с иностранными студентами.

Заключение. Электронный учебно-методический комплекс «Виртуальная патология для будущих врачей» с 2022 года успешно внедрен в качестве основного практикума по патологической анатомии, данная цифровая разработка отмечена ежегодной премией Координационного Совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в номинации «Лучшие практики учебно-методического сопровождения образовательных программ по итогам 2025 года». Использование данного ресурса позволяет на современном уровне изучать качественные цифровые копии микропрепаратов в очной и дистанционной форме не только по программам специалитета, но и в последипломном образовании для обучения ординаторов и врачей.

Колобов А.В.[1], Низяева Н.В.[2]

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

[1] Медицинский институт СПбГУ, Санкт-Петербург

[2] СЗГМУ имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

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

Преэклампсия (ПЭ) — осложнение беременности, характеризующееся повышением артериального давления, протеинурией и полиорганной недостаточностью после 20-й недели. Одной из причин развития ПЭ и плацентарной недостаточности лежит нарушение соотношения ангиогенных и антиангиогенных факторов [4]. Наряду с этим, есть данные о роли вирусов как коморбидных факторов в генезе акушерских осложнений [1,3-5].

Цель исследования. Оценить влияние вирусной инфекции на формировании плацентарной недостаточности и развитие преэклампсии.

Материалы и методы. Группы исследования составили роженицы:

- подгруппа IA — плаценты при наличии ВИЧ–инфекции у женщин, но отсутствия признаков ВИЧ–инфекции у новорождённых детей (n=66);

- подгруппа IБ–при наличии как ВИЧ–инфекции у матерей, так и у новорождённых детей (n=12);
- II группа — с инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae – 81 наблюдение (в том числе, с вирусом простого герпеса (n=32) и с цитомегаловирусом (n=43)).

Группа II (n=81), где у женщин во время беременности была выявлена инфекция, вызванная вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом), дети которых были инфицированные герпесвирусами. Группа сравнения (без ВИЧ–инфекции или инфекционной патологии, вызванной вирусами семейства Herpesviridae) (n=80).Лабораторное обследование беременных женщин и новорождённых детей включало клинический анализ крови, определение методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК Herpesviridae и ВИЧ инфекции, определение маркеров вирусных гепатитов В, С методом иммуноферментного анализа (ИФА), исследование иммунного статуса с определением CD4+ лимфоцитов, Анализировались клинико-анамнестические данные пациенток, поступавших из родильных домов. Образцы тканей плаценты фиксировались в 10%–ном растворе формалина и заливались в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, было проанализировано не менее 8 фрагментов от каждой плаценты. Выполнено иммногистохимическое исследование к белку p24 (1:10; Dako) вируса иммунодефицита человека, вирусам простого герпеса I и II типов (RTU; Diagnostic BioSystems) и цитомегаловирусу (1:25; Diagnostic BioSystems), а также оценена экспрессия проангиогенных факторов (VEGF (1:100; BD Biosciences Pharmingen), bFGF (1:50; Santa Cruz Biotechnology, CD31 (1:100 Dako), и антиангиогенных факторов – TGF–β1 (1:40; Novocastra), Tsp–1 (1:50; Diagnostic BioSystems), маркера апоптоза FasL (1:75; Diagnostic BioSystems).Для статистической обработки полученных данных использовалась программа AtteStat (версия 13.1). Статистическая обработка данных с учётом характера распределения проводилась параметрическими (t-критерий Стьюдента) и непараметрическими (U-критерий Манн-Уитни) методами с критическим значением $p<0.05$.

Результаты исследования. В зависимости от морфофункционального состояния плацент: 43 – с хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью (СПН), 13 – с хронической компенсированной плацентарной недостаточностью (КПН) и 25 – без морфологических признаков плацентарной недостаточности (без ПН). Фиброз стромы ворсин отмечался исключительно в плацентах подгруппы СП и статистически значимо чаще выявлялся в материале случаев с иммуносупрессией (в 33,3%) по сравнению с материалом без иммуносупрессии – 10,3% (χ^2=11,8; p<0,01). Кроме того, в плацентах подгруппы IA с иммуносупрессией в 66,7% выявлялись инволютивные синцитиальные узелки и утолщенные синцитиокапиллярные мембраны (в 33,3%): при сопоставлении данных с группой контроля – χ^2=14,7 (p<0,01). СПН была значимо чаще (в 88,9%) выявлялась в при иммуносупрессии, чем без нее (53,8%) – χ^2=9,0; p<0,01. Диссоциированное созревание ворсин было отмечено в 66,7% наблюдений в подгруппе IA с иммуносупрессией, в 59,0% – без иммуносупрессии и только в 10,0% в группе сравнения (p<0,01).

У всех матерей с герпетической инфекцией с СПН течение настоящей беременности осложнялось угрозой прерывания, а у каждой второй – преэклампсией, а женщин с ВИЧ у каждой третьей женщины. Из особенностей клинического состояния у 43 детей с герпетической инфекцией подгруппы СПН у 31 ребенка (72,1%) выявлена асимметричная форма задержки роста плода на фоне дисгармоничного физического развития (гипотрофия III степени). Средняя масса новорождённых с ВИЧ–инфекцией (группа IA) составила 3078,0±51,1 г, в подгруппе IБ – 2885,0±198,9 г (по шкале Апгар большинство новорождённых было оценено на 7/8 баллов). Но, среди ВИЧ–инфицированных новорождённых детей значимо больше с оценкой по шкале Апгар 5/6 баллов, чем в подгруппе IA– 41,7% и 15,2% соответственно (χ^2=4,6; p<0,05).

Средние показатели массы тела детей подгрупп СПН (2627,67±43,79 г) и КПН (2802,30±70,34 г) были ниже, чем в группе сравнения (3346,11±104,35 г, p<0,001), а средние показатели длины тела детей подгрупп СПН (48,18±0,26 см) и КПН (48,84±0,50 см) также были ниже (50,10±0,36 см, p<0,001; p<0,05 соответственно). При этом средние значения массы тела у детей подгруппы без ПН (3400,0±71,80 г) и группы сравнения (3346,11±104,35 г) не отличались между собой, а показатели средних значений длины тела без ПН составили 51,40±0,37 см (50,10±0,36 см и были даже выше (p<0,05).

В плацентах группы ВИЧ подгруппы IA и с иммуносупрессивной терапией достоверно чаще выявлялись признаки нарушения ангиогенеза в виде сниженной (при сопоставлении данных с неосложненной беременности χ^2=10,2; p<0,01; при сравнении с плацентами в случаях без иммуносупрессии χ^2=12,8; p<0,01) или избыточной (при χ^2=10,4; p<0,01) васкуляризации ворсин. Диффузное отложение фибриноида значимо чаще выявлялось в плацентах с ВИЧ–инфекцией, чем в группе сравнения – при сопоставлении данных с группой сравнения χ^2=13,0; p<0,01). Кроме того, при выявлении морфологических признаков инфекционного поражения плаценты целесообразно осуществлять верификацию этиологии патологического процесса, не только ПЦР, но и ИГХ верификацию флогогенного агента с использованием специфических антител к вирусным агентам, что помогает улучшить качество диагностики [2,3]

При сравнении относительной площади экспрессии FasL, Tsp–1, bFGF, VEGF в плацентах при герпетической

инфекции установлено значимое увеличение относительной площади экспрессии маркеров. Так, относительная площадь экспрессии FasL в группе II составила 6,0±0,5%, чем в группе сравнения – 4,0±0,3% ($p<0,05$), для Tsp–1– 0,4±0,1% и 0,08±0,01% ($p<0,05$), для bFGF 1,2±0,5% и 3,8±0,5% ($p<0,01$), для VEGF 2,8±0,5%, и 1,5±0,1% ($p<0,05$), соответственно. Для CD31 и TGF–β1 значимых отличий выявлено не было ($p>0,05$).

Заключение. Таким образом, при герпетической и ВИЧ инфекции как при реализованном, так и нереализованном внутриутробном инфицировании отмечается нарушение баланса между проангиогенными (VEGF, bFGF, CD31) и антиангиогенными (TGF–β1, Tsp–1) факторами в пользу последних, что лежит в основе диссоциированного созревания ворсин и хронической плацентарной недостаточности, а также являться важным фактором для развития гипертензивных состояний и преэклампсии.

Литература

1. *Аллахяров Д.З., Петров Ю.А., Н.В. Аллахярова, Н.В. Палиева. Генитальный герпес: клинические и патогенетические аспекты его течения у беременных // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 4. С. 140.*
2. *Колобов А.В., Карев В.Е. Вирусные плацентиты: морфологические особенности и возможности верификации // Журнал инфектологии. 2018;10(4):24-29. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-24-29*
3. *Motomura K., Morita H., Naruse K., Saito H., Matsumoto K. Implication of viruses in the etiology of preeclampsia // Am J Reprod Immunol. 2024 Apr;91(4):e13844. doi: 10.1111/aji.13844. PMID: 38627916.*
4. *Nikuei P., Malekzadeh K., Rajaei M., Nejatizadeh A., Ghasemi N. The imbalance in expression of angiogenic and anti-angiogenic factors as candidate predictive biomarker in preeclampsia // Iran J Reprod Med. 2015 May;13(5):251-62.*
5. *Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives // Circ Res. 2019. 29;124 (7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276*

Кичигина О.Н., Демура Т.А., Руденко Е.Е.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИФРОВОЙ ПЛАТФОРМЫ ПРИ ПРЕПОДАВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ В ИНСТИТУТЕ КЛИНИЧЕСКОЙ МОРФОЛОГИИ И ЦИФРОВОЙ ПАТОЛОГИИ СЕЧЕНОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, Москва

Цифровая патология перестала быть исключительно технологическим трендом и сформировала новый стандарт подготовки врачей-патологов [1]. Современные лаборатории функционируют на основе сканированных стеклопрепаратов, удалённых консультаций и цифровых диагнозов. Выпускники медицинских вузов должны обладать соответствующими компетенциями с первого дня профессиональной деятельности. В Сеченовском университете реализована стратегия внедрения единой цифровой платформы [2].

Целью работы явилось создание бесшовной цифровой среды для обучения патологической анатомии, объединяющей все компоненты образовательного процесса в едином пространстве. Для достижения цели решались следующие ключевые задачи: организация удалённого доступа к цифровым препаратам; внедрение инструментов коллективной работы (виртуальный мультихэд, векторная синхронизация); создание системы тегов и аннотаций для оперативного формирования учебных курсов; обеспечение объективного контроля самостоятельной работы студентов.

Материалы и методы. На базе Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета развёрнута локальная платформа Histoscan Pathologist Environment с собственным сервером, объединяющим 60 рабочих мест в пяти учебных аудиториях. В системе создано 123 учебных случая и загружено 455 цифровых сканов препаратов. Используются инструменты аннотирования и функция векторной синхронизации, мгновенно переносящая координатную сетку на другие окраски. Ключевым элементом платформы является виртуальный мультихэд с синхронизацией экранов и возможностью передачи управления студенту. [3, 5].

Результаты. Внедрение цифровой платформы привело к значимым организационным и временным изменениям. Подготовка преподавателя к занятию сократилась с 30–60 минут до 2–5 минут благодаря фильтрации препаратов по тегам. Экзаменационная сессия стала вариативной: каждому студенту выдается индивидуальный набор препаратов без физической раскладки стёкол. Сформирована цифровая библиотека из 455 сканов, которые не бьются, не выцветают и доступны из любой точки. 123 комплексных учебных случая объединяют в одном окне макроскопию, микроскопию, видео и аудио. Иерархическая система тегов позволяет собирать тематические подборки за минуты. Подготовлены аннотированные препараты с разметкой зон интереса, названиями и текстовыми пояснениями. Виртуальный мультихэд полностью устранил проблему разобщённости восприятия. Все обучающиеся синхронно видят одно поле зрения, одно увеличение и одни и те же структуры. Возможность передачи управления студенту позволила внедрить активные формы обучения: студент самосто-

ятельно ведёт разбор препарата, демонстрируя ход диагностического мышления. Векторная синхронизация обеспечила мгновенное сравнение идентичного участка ткани в различных окрасках [4]. В области контроля знаний внедрены тепловые карты просмотра: преподаватель видит, какие поля зрения открывал студент, на каких увеличениях работал и сколько времени затратил на каждую зону. В учебный процесс интегрированы реальные клинические данные: фото вырезки, видео операции, аудиокомментарии эксперта. Студент обучается целостной диагностической картине, а не изолированному микропрепарату, и завершает вуз с уже сформированным навыком работы в цифровой лаборатории [5].

Обсуждение. Цифровая платформа разрешила три фундаментальные проблемы традиционного обучения патологии. Первая – разобщённость: каждый студент видел своё поле зрения, преподаватель вынужден был объяснять одно и то же индивидуально. Вторая – ограниченность коллекции: редкие препараты были доступны лишь единицам. Третья – хрупкость и выцветание стёкол, ведущие к невосполнимым потерям уникальных материалов. Синхронизация создала единое образовательное поле, оцифровка позволила тиражировать редкие случаи без потери качества, а вечное хранение исключило физическую деградацию [1, 2]. Виртуальный мультихэд востребован не только для синхронного показа преподавателем, но и для коллоквиумов, дистанционных занятий и групповых дискуссий, поскольку единая визуализация делает обсуждение предметным [4]. Внедрение тепловых карт изменило философию контроля знаний. Преподаватель получает не просто конечный ответ, а процесс работы студента: какие участки анализировались, сколько времени уделено сложным зонам, не пропущены ли ключевые структуры. Следующий этап развития – интеграция искусственного интеллекта. ИИ не заменяет врача, а берёт на себя рутинные задачи: предварительную разметку срезов, фильтрацию артефактов, подсчёт клеток, подсветку зон риска. В образовательном процессе планируется использование ИИ для заданий, в которых студент сравнивает собственный диагноз с прогнозом алгоритма, что развивает диагностическое мышление [5].

Заключение. Переход на цифровую платформу доказал свою эффективность.

1. Экономия бюджетных средств: традиционная коллекция стеклопрепаратов требует постоянных затрат, тогда как цифровой препарат создаётся один раз и хранится вечно.
2. Подготовка молодых врачей нового поколения: работа с цифровой платформой формирует навык, востребованный в реальной лаборатории, что сокращает адаптацию выпускника на рабочем месте с месяцев до дней [1, 5].
3. Создание национальной цифровой коллекции патологической анатомии обеспечивает равный доступ к качественному образованию для студентов из любого региона страны [2].
4. Экономия времени преподавателя.
5. Готовность к гибридному и дистанционному обучению: виртуальный мультихэд работает из любой точки с доступом в интернет, позволяя приглашать ведущих экспертов из других регионов [3, 4].
6. Объективная оценка знаний на экзаменах и аккредитации: тепловые карты и логи просмотра предоставляют документированные, проверяемые данные о компетенциях выпускника.
7. Создание интеллектуального капитала, не утрачиваемого при смене поколений преподавателей [2].

Цифровая патология в образовании не является роскошью для богатых вузов, а представляет собой необходимый шаг для всей системы медицинского образования страны.

Литература

1. *Hung J., Barr D., Pantanowitz L. Digital pathology in medical education: a systematic review // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2021. Vol. 145 (12). P. 1550-1562. DOI: 10.5858/arpa.2020-0566-RA*
2. *Козаченко А.В., Маркелова Н.М., Федорина Т.А. Цифровые технологии в преподавании патологической анатомии: современное состояние и перспективы // Архив патологии. 2023. Т. 85 (4). С. 55-61. DOI: 10.17116/patol20238504155*
3. *Williams B.J., Treanor D. Digital pathology and the medical curriculum: a survey of UK undergraduate pathology education // Journal of Clinical Pathology. 2021. Vol. 74 (6). P. 395-399. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206728*
4. *Saco A., Bombi J.A., Garcia A., et al. Digital pathology in medical education: a state-of-the-art review // Journal of Pathology Informatics. 2022. Vol. 13. P. 100112. DOI: 10.1016/j.jpi.2022.100112*
5. *Van Es S.L., Kumar R.K., Pryor W.M., et al. The future of pathology education: from glass slides to digital and beyond // Academic Pathology. 2021. Vol. 8. P. 23742895211050489. DOI: 10.1177/23742895211050489*

Кичигин Н.В., Коган Е.А., Кичигина О.Н., Захария Атир

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

ФГАО ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, Москва

Постковидный синдром является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. По данным ВОЗ, общее число заболевших SARS-CoV-2 инфекцией приближается к 780 миллионам человек, и у 20% из них может развиться постковидный синдром. Это состояние возникает через три месяца после COVID-19, длится не менее двух месяцев и не может быть объяснено альтернативным диагнозом [1,2]. Патогенез постковидного синдрома до конца не изучен, но есть несколько предполагаемых механизмов: прямое повреждение органов, персистенцию вируса, распространение через микровезикулы, иммунные и аутоиммунные механизмы. Поражение лёгких является одним из наиболее частых и тяжёлых проявлений [3].

Целью настоящего исследования являлось определение морфологических характеристик поражения лёгких и иммуногистохимический анализ персистенции белков вируса (Nucleocapsid и Spike-протеина) в ткани лёгких у пациентов, в анамнезе которых был перенесённый COVID-19.

Материалы и методы. Проведены ретроспективные исследования аутопсийного материала 56 вскрытий пациентов, наблюдавшихся в клинических больницах Сеченовского университета в период 2021–2023 годов. Критериями включения являлись: перенесённая ранее коронавирусная инфекция, наличие морфологического заключения о поражении лёгких, полнота стационарной медицинской документации. Фрагменты поражённых участков ткани лёгких фиксировали в 10% буферном формалине с последующей парафинизацией. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных антител к нуклеокапсиду и S-белку (GeneTex, разведение 1:500). Оценку результатов выполняли морфометрически путём подсчёта соотношения клеток со специфическим окрашиванием на 300 клеток в поле зрения, выраженного в процентах. Статистический анализ проводили непараметрическим методом Манна–Уитни.

Результаты. За период 2021–2023 годов средний процент вскрытий пациентов, имевших в анамнезе перенесённую инфекцию COVID-19, составил 10,3% от всех вскрытий. При гистологическом исследовании выделены следующие патологические процессы: хроническая обструктивная болезнь лёгких (71%), обычная интерстициальная пневмония (44%), бронхопневмония (26%), неспецифическая интерстициальная пневмония (24%), тромбоз (9%), саркоидоз (3%). Постковидный синдром развивался на фоне этих процессов.

Иммуногистохимически вирусные белки обнаруживались в альвеолярных макрофагах, пневмоцитах 1 и 2 типа, эндотелиоцитах, лейкоцитах и бронхиальном эпителии. Наиболее высокий уровень экспрессии отмечен при ХОБЛ (86% случаев): экспрессия нуклеокапсида в бронхиальном эпителии достигала 42%, в пневмоцитах 2 типа – 37%, в макрофагах – 34%. Экспрессия Spike-протеина была несколько ниже. При саркоидозе и тромбозах все случаи окрашивались положительно с экспрессией 30–50%. При ОИП половина случаев показала экспрессию 8–15%, при бронхопневмонии – 57% случаев с экспрессией 9–16%. При абсцессах и инфарктах отмечена экспрессия в лейкоцитах до 30%.

Обсуждение. Морфологической основой поражения лёгких являются экссудативно-пролиферативное воспаление, повреждение альвеолярного эпителия и его ремоделирование. Особого внимания заслуживает поражение сосудов – васкулиты, периваскулярные кровоизлияния и тромбоз наблюдались практически во всех случаях. Это может объясняться внедрением вируса в эндотелий и развитием антифосфолипидного синдрома [2].

Выявление экспрессии вирусных белков спустя длительное время после инфекции подтверждает персистенцию вируса. Наиболее выраженная экспрессия при ХОБЛ указывает на то, что хронические заболевания лёгких создают благоприятную среду для сохранения вируса[4]. Обнаружение вирусных белков в лейкоцитах позволяет предположить их роль в распространении инфекции, в том числе через микровезикулы.

Заключение. Поражение легких при постковидном синдроме характеризуется сложным сочетанием воспалительных, фиброзных и сосудистых изменений, которые развиваются на фоне длительной персистенции вирусных белков. Иммуногистохимически подтверждена длительная персистенция нуклеокапсида и Spike-протеина в ткани легких, наиболее выраженная при хронической обструктивной болезни легких и саркоидозе. Именно эти фоновые состояния создают благоприятную среду для сохранения вируса в тканях, что объясняет более тяжелое течение постковидного синдрома у данной категории пациентов. Длительное сохранение вирусных белков может приводить к гиперстимуляции врожденного иммунитета с развитием иммунопатологических реакций – как в сторону гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, так и в сторону приобретенных иммунодефицитных состояний. Морфологическим субстратом этих процессов являются васкулиты, периваскулярные кровоизлияния, тромбоз мелких артериол и капилляров, а также прогрессирующий фиброз интерстиция легких. Альвеолоциты 1 типа подвергаются слущиванию и апоптозу, а их место занимают альвеолоциты 2 типа, которые не обладают полноценной газообменной функцией. Избыточная пролиферация фибробластов и накопление коллагена в межальвеолярных перегородках приводят к необратимому утолщению аэрогематического барьера. Учитывая распространенность и потенциальную необратимость легочных осложнений, понимание патогенеза постковидного синдрома имеет ключевое значение для своевременной диагностики, выбора оптимальной терапевтической стратегии и прогнозирования исходов заболевания. Однако на сегодняшний день диагностика постковидного поражения легких часто запаздывает. Между тем, именно

в первые три-шесть месяцев после перенесенной инфекции возможно проведение эффективной противовоспалительной и антифибротической терапии, способной замедлить или остановить прогрессирование патологического процесса. Позднее, когда фиброз уже сформировался, лечение становится в основном симптоматическим и паллиативным. Прогноз при постковидном поражении легких варьирует в зависимости от исходного фона, возраста пациента и своевременности лечения. Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается у пациентов с уже имевшейся хронической обструктивной болезнью легких (особенно при выявленной персистенции вирусных белков), с множественными тромбозами, а также у пожилых пациентов с коморбидной патологией. У этих групп больных высок риск прогрессирования дыхательной недостаточности, развития легочного сердца, повторных тромбоэмболических осложнений и летального исхода в течение одного-двух лет после перенесенной острой инфекции. Таким образом, проблема постковидного поражения легких требует дальнейших морфологических, иммуногистохимических и клинико-экономических исследований.

Литература

1. *Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus // The Lancet Infectious Diseases. 2022. Vol. 22 (4). P. e102-e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.*
2. *Halpin D.M.G., Criner G.J., Papi A. et al. COPD & COVID-19 // Archives de Bronconeumologia. 2021. Vol. 57 (3). P. 162-164. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.12.021.*
3. *Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z. et al. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae // Clinical Infectious Diseases. 2023. Vol. 76 (3). P. e487-e490. DOI: 10.1093/cid/ciac722.*
4. *Idris A., Davis A., Supramaniam A. et al. Intranasal delivery of engineered anti-SARS-CoV-2 extracellular vesicles therapeutically represses lung infection and inflammation // Drug Delivery and Translational Research. 2025. Vol. 15 (11). P. 4115-4125. DOI: 10.1007/s13346-025-01922-9.*

Л

Лобанова Д.А.[1], Надеев А.П.[1, 2], Абышев А.А.[2]

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ В ПЕЧЕНИ ПРИ ГРАНУЛЕМАТОЗНОМ ВОСПАЛЕНИИ У МЫШЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНУЮ ГИПОКСИЮ

[1]Кафедра патологической анатомии и судебной медицины, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

[2]Кафедра патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Актуальность. Изучение туберкулеза сохраняет высокую актуальность в современном мире [1, 5]. В последние годы в мире наблюдается устойчивое снижение заболеваемости (до 29,24 на 100 тыс. населения в 2023 г.) [1]. Перенесенная внутриутробная гипоксия изменяет функция иммунной системы и, как следствие, изменяет характер, течение и морфологию заболеваний, в том числе и туберкулеза, как в детском возрасте, так и во взрослом.

Цель исследования. Исследовать динамику репаративной регенерации в печени у мышей линии С57В1/6, перенесших внутриутробную гипоксию, и БЦЖ-гранулематоза от периода новорожденности до взрослого возраста.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на 250 новорожденных мышах линии С57В1/6 массой 0,86±0,07 г. Мышей подвергли внутриутробной гипоксии, которую моделировали помещением беременных мышей на 13-й день беременности в барокамеру с «подъёмом» на высоту 9 км, в течении 4 часов ежедневно, 7 дней [2]. Мышей разделили на 3 группы: мышам 1-й (контрольной) группы интраперитонеально вводили 0,02 мл/кг 0,9 % раствор натрия хлорида в 1-е сутки после рождения. Новорожденным мышам 2-й (БЦЖ) группы в 1-е сутки жизни интраперитонеально вводили раствор вакцины БЦЖ 0,02 мл/кг. Мыши 3-й (БЦЖ+ВУГ) группы были подвержены внутриутробной гипоксии и в 1-е сутки жизни интраперитонеально вводили раствор вакцины БЦЖ 0,02 мл/кг.

Образцы печени забирали на 3, 7, 10, 14, 20, 28 и 56 сутки от начала эксперимента. Подсчитывали количество гранулем [2]. С целью оценки регенерации печени подсчитывали численную плотность (Nai) митозов в гепатоцитах, двухъядерных гепатоцитов в тестовой площади (5,6 × 105 мкм^2). Достоверность статистически значимых различий средних величин рассчитывали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У мышей из 2-й группы (БЦЖ) на 10-е сутки жизни наблюдаются единичные макрофагальные инфильтраты и гранулёмы, располагающиеся преимущественно рядом с крупными сосудами. На 28-е сутки жизни количество и размеры гранулём увеличивались, располагались как периваскулярно, так и в паренхиме печени с сохраняющейся динамикой увеличения размеров и количества к 56-м суткам жизни [2, 3, 4]. У мышей 3-й группы (БЦЖ+ВУГ) только на 28-е сутки были обнаружены мелкие и не многочисленные гранулёмы с динамикой увеличения размеров и количества к 56-м суткам жизни [2, 3] (Таблица 1).

Таблица 1. Динамика численной плотности (Nai) и диаметра гранулём в печени мышей линии С57Bl/6, перенесших внутриутробную гипоксию, и инфицированных вакциной БЦЖ (M±m).

Период с момента заражения, сутки	Численная плотность (N_{ai}) гранулём в печени (5,63х105мкм^2)	Диаметр гранулем, мкм
Группа 2 (БЦЖ)		
7	0	0
10	0,05±0,05	36,6±1,96
20	0,05±0,05	46,7±1,36
28	0,15±0,08	53,8±2,05
56	0,6±0,18	54,5±2,16
Группа 3 (БЦЖ+ВУГ)		
20	0	0
28	0,05±0,05	31,4±1,57
56	0,34±0,11	47,8±1,24

При оценке процессов регенерации у мышей 2-й группы (БЦЖ) и мышей 3-й группы (БЦЖ+ВУГ) отмечали статистически значимое увеличение числа двухъядерных гепатоцитов на 20-е и 28-е сутки жизни, а увеличе-

ние числа гепатоцитов с фигурами митоза наблюдалась на всём протяжении эксперимента [2, 3, 4] (Таблица 2).

Таблица 2. Динамика численной плотности (Nai) двуядерных гепатоцитов мышей линии С57Bl/6, перенесших внутриутробную гипоксию и инфицированных вакциной БЦЖ (M±m).

Сутки жизни	Группа 1 (Контроль)	Группа 2 (БЦЖ)	Группа 3 (БЦЖ+ВУГ)
10	2,15±0,22	6,35±0,54*	3,7±0,36*
28	1,95±0,25	15,5±1,01*	15,75±0,68*
56	1,7±0,17	11,7±1,47*	11,85±1,38*

Примечание: (*) обозначены достоверные отличия средних величин в сравнении с величиной аналогичного показателя у мышей 1-й (Контроль) группы ($p < 0,05$).

Выводы.

1. У мышей линии С57В1/6 с БЦЖ-гранулематозом и перенесших ВУГ наблюдали отсроченное формирование гранулём.

2. У мышей линии С57В1/6 с БЦЖ-гранулематозом и перенесших ВУГ отмечаали процесс гипорегенерации, связанный с неадекватными масштабами деструктивных изменений в паренхиме печени.

Литература

1. *Global tuberculosis report 2023. (Electronic resource). Geneva: World Health Organization 2023. – 57p.*
2. *Надеев А.П., Шкурупий В.А., Маринкина И.О. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии: Клинико-экспериментальное исследование. – Новосибирск: Наука, 2014. – С.109 – 138.*
3. *А. П. Надеев, А. А. Абышев, Е. В. Овсянко [и др.] Динамика признаков гранулематозного воспаления печени после введения вакцины БЦЖ у мышей различного возраста / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 190, № 6 – С. 63–68.*
4. *Coash M, Forouhar F, Wu CH, Wu GY. Granulomatous liver diseases: a review. J Formos Med Assoc. 2012 Jan;111(1):3-13.*
5. *Doppalapudi H, Markus JT, Parekh U. Granulomatous Hepatitis. 2024 Sep 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–. PMID: 33231985.*

М

Майбородин И.В.[1, 2], Гончаров М.А.[1], Ивлева Т.Г.[1], Шеплев Б.В.[2], Соловенчук Л.Л.[3, 4], Герус П.А.[3, 4]

К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ТКАНИ

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск

[2]ЧОУ ВО «Новосибирский медико-стоматологический институт Дентмастер», Новосибирск

[3]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск

[4]ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер», Новосибирск

Ангиогенез представляет собой важный и необходимый этап в патогенезе появления, прогрессирования и метастазирования рака и, таким образом, изучение васкуляризации опухоли дает возможность для улучшения диагностики и персонализированного подхода к лечению. Выявление очень выраженной, значительно больше, чем описано в литературе, васкуляризации гиперплазированного эндометрия послужило основанием для этой работы.

Цель исследования. Оценить состояние сосудистого русла эндометрия при его гиперплазии и сравнить полученные результаты с литературными данными.

Гистологические срезы готовили из фиксированных 10% нейтральным формалином и залитых в парафин архивных образцов тканей матки с гиперплазированным эндометрием. На срезах проводили непрямую иммунопероксидазную реакцию с моноклональными антителами к антигену CD34. На случайном срезе просчитывали от 2 до 10 тестовых прямоугольников, всего было просчитано 134 поля зрения. Результаты относительной плотности сосудов выражали в % от площади тестового прямоугольника, численную плотность сосудов пересчитывали на 1 мм^2 для сравнения с данными других исследователей.

У разных пациентов в различных полях зрения была найдена разной степени выраженности, но всегда значительная васкуляризация эндометрия при гиперплазии, что обуславливает высокие значения стандартного отклонения. Сосуды занимали 5,97 ± 4,18 % от площади среза, при этом их количество на 1 мм^2 было равно 391 ± 180. При определении относительной плотности сосудов показатели колебались от 3 до 39 % (сосуды занимали от 9 до 117 точек в тестовой системе), а численная плотность сосудов на 1 мм^2 среза ткани находилось в промежутке от 101 до 1652 объектов (8 – 129 сосудов на 79 200 мкм^2 площади тестового прямоугольника) (табл. 1). Согласно подавляющему большинству данных литературы, средняя плотность микрососудов при гиперплазии эндометрия намного меньше [1-4] (табл. 1). И только при глубоком анализе литературы с охватом относительно «старых» публикаций были найдены данные, примерно, соответствующие нашим результатам. O. Abulafia с соавт. [5] при использовании увеличения X 400 обнаружили значимое различие между количеством микрососудов в контрольной группе (доброкачественные процессы матки без гиперплазии) и в группе со сложной гиперплазией эндометрия (медиана 21, диапазон 16-80, против медианы 38, диапазон 20-130). При этом количество микрососудов при сложной гиперплазии эндометрия было значительно выше, чем при простой гиперплазии (медиана 25, диапазон 16-42). Если принять, что площадь поля зрения микроскопа одинакова с нашей, то полученные данные по сосудистой плотности вполне сравнимы. У O. Abulafia с соавт. [5] в среднем получается 480 сосудов на 1 мм^2 при сложной гиперплазии и 315 при простой (табл. 1).

Таблица 1. Различия васкуляризации (численной плотности сосудов на 1 мм^2 площади среза) немалигнизированного эндометрия согласно литературным данным

Диагноз [источник]	**Количество сосудов на 1 мм^2 среза (S ± σ [Min – Max])**
Собственные результаты	391 ± 180 [101 — 1652]
Нормальный эндометрий [1]	64 ± 5,13 – 65,5 ± 4,86
Нормальный эндометрий [3]	48,6 ± 8,82
Простая гиперплазия эндометрия [4]	122 ± 7,35
Сложная гиперплазия эндометрия [4]	152 ± 4,43
Гиперплазия эндометрия без атипии [2]	18,8 ± 0,783
Сложная гиперплазия эндометрия [3]	56,3 ± 1,2
Доброкачественные процессы матки без гиперплазии [5]	265 [201 — 1008]
Простая гиперплазия эндометрия [5]	315 [202 – 529]
Сложная гиперплазия эндометрия [5]	480 [252 – 1638]

При сведении литературных данных в таблицу (табл. 1) видно, что результаты разных исследований по изучению васкуляризации эндометрия при одной и той же патологии могут отличаться в несколько раз и не только с нашими показателями, но и между собой. Таким образом, необходимо очень критическое отношение к результатам, описывающим особенности ангиогенеза и васкуляризации немалигнизированного эндометрия при гиперплазии.

Работа выполнена в рамках Госзадания ФГБУН ИХБФМ СО РАН 1.6.12. «Фундаментальные основы сохранения здоровья нации» № 125012300674-9.

Литература

1. *Ozalp S, Yalcin OT, Acikalin M, Tanir HM, Oner U, Akkoyunlu A. Microvessel density (MVD) as a prognosticator in endometrial carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(3-4):305-308.*
2. *Bhosale NM, Arakeri SU, Reddy AK, Mudanur SR. Endometrial blood vessel morphometry in patients presenting with abnormal uterine bleeding. Indian J Pathol Microbiol. 2022;65(4):844-850. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_89_21*
3. *Makhija D, Mathai AM, Naik R, Kumar S, Rai S, Pai MR, Baliga P. Morphometric evaluation of endometrial blood vessels. Indian J Pathol Microbiol. 2008;51(3):346-350. https://doi.org/10.4103/0377-4929.42508*
4. *Kataria SP, Arora S, Kumar S, Malik S, Dr. Arora S, Singh G, Sirohiwal D. Microvessel density assessment using CD105 (Endoglin) in cyclic endometrium, endometrium hyperplasia and carcinoma. International J. of Healthcare and Biomedical Research. 2021;9(2): 5-17. https://doi.org/10.36848/IJHBR/2020/12100.51220*
5. *Abulafia O, Triest WE, Sherer DM, Hansen CC, Ghezzi F. Angiogenesis in endometrial hyperplasia and stage I endometrial carcinoma. Obstet Gynecol. 1995;86(4 Pt 1):479-485. https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00203-4.*

Могиленских А.С., Дерюгин М.И., Сазонов С.В., Демидов С.М.

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРА HER2 В ПЕРВИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ОБРАЗЦОВ ЛЮМИНАЛЬНОГО А ПОДТИПА

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Екатеринбург

Существует несколько направлений для изучения гетерогенности рака молочной железы (РМЖ), одно из которых включает изучение свойств опухоли внутри суррогатных подтипов, отличающихся экспрессией основных маркеров: рецепторов к эстрогену – альфа (РЭ) и прогестерону, индекса клеточной пролиферации Ki-67, наличия на опухолевых клетках онкобелка Her2 [1]. Согласно исследованиям, более 70% опухолей являются позитивными по наличию рецепторов эстрогена (РЭ), а самым распространённым подтипом является Люминальный А, характеризующийся высоким уровнем экспрессии РЭ, низким уровнем Ki-67, и отсутствием экспрессии онкобелка Her2 или экспрессией онкобелка Her2 +1/+2 в отсутствии амплификации гена [2-3].

В последние годы случаи с низким уровнем Her2 (+1, +2) и отсутствием амплификации гена выделяют в отдельную группу – Her2-low. Рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа Her2 вызывает активацию нескольких сигнальных путей (PI3K/AKT/mTOR, MAPK, STAT, Scr), что приводит к ускорению деления, миграции и ограничивает механизмы клеточной гибели. С одной стороны, наличие экспрессии Her2 приводит к ухудшению прогноза, с другой стороны дает возможность использовать таргетный подход к лечению РМЖ [4-5].

Материалы и методы. В данном исследовании для выявления клеток с экспрессией Her2 использована модель in vitro – первичные культуры, выделенные из образцов рака молочной железы Люминального А подтипа. При патологоанатомическом и иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании материала пациенток с диагнозом РМЖ определяли подтип опухоли. Образцы Люминального А подтипа доставляли в лабораторию клеточных культур ИМКТ (г. Екатеринбург). Кусочки тканей измельчали и подвергали ферментативной диссоциации, после чего растворяли в питательной среде Mammocult ™ (STEMCELL, Канада) и культивировали в течении 7-10 суток – получали нулевой пассаж (p0). При достижении 80-90% конфлюэнтности, клетки открепляли с подложки трипсином ЭДТА 0,25% (ПанЭко, Россия), часть клеток растворяли в питательной среде и через 7-10 суток получали следующий пассаж, всего до пяти пассажей (p0-p5). Другую часть клеток окрашивали моноклональными человеческими антителами: мышиными к HER2, меченными Brilliant Violet 421™ (клон 24D2, BioLegend, Великобритания); мышиными к пан-Цитокератину, меченными Alexa Fluor® 647 (клон 11, BioLegend, Великобритания). Долю окрашенных клеток оценивали с помощью проточного цитофлуориметра Navios 10 (Beckman Coulter, США).

Результаты. Установлена разная доля эпителиальных опухолевых клеток (ЭОК) на нулевом пассаже, поэтому в зависимости от доли ЭОК на p0 культуры разделены на группы: I группа – с долей ЭОК от 5% до 20%, II группа – доля ЭОК от 21% до 35%, III группа – доля ЭОК от 36% и выше. При суррогатном ИГХ исследовании в Люминальном А подтипе РМЖ на опухолевых клетках (p0) не определяется экспрессии онкобелка

HER2, однако при оценке методом проточной цитометрии в каждой группе первичных культур обнаруживается определенная доля эпителиальных опухолевых клеток (ЭОК) с экспрессией Her2 (табл.1).

Таблица. Динамика изменения доли эпителиальных опухолевых клеток с экспрессией Her2 в группах первичных культур рака молочной железы Люминального А подтипа

	I группа			II группа			III группа		
	Me, %	Min-max, %	IQR	Me, %	Min-max, %	IQR	Me, %	Min-max, %	IQR
p0	5,6	3,1-14,0	9,0	5,7	1,0-12,9	3,4	9,0	3,8-35,7	25,2
p1	6,3	0,7-55,5	20,7	27,4*	2,1- 46,6	41,1	5,3	0,5-12,8	7,0
p2	4,4	2,1-34,5	9,1	5,4	2,7-22,4	8,9	26,0*	0,6-53,9	33,3
p3	10,1	2,8-20,2	6,1	2,0	1,0-48,7	3,7	2,1	1,3-10,4	4,1
p4	4,8	2,8-10,0	3,5	4,1	1,7-8,0	2,5	2,4	0,4-8,5	4,1
p5	6,5	0,6-21,7	6,9	2,7	0,7-22,6	4,9	1,7	0,9-5,6	3,1

* — достоверные изменения по сравнению с p0; $p \leq 0,05$

В первой группе клеточных культур медиана доли опухолевых клеток с экспрессией HER2 с нулевого по пятый пассаж составила от 4,4% до 10,1%, однако достоверность выявленных различий статистически не доказана ($p \geq 0,05$). Медианы по доле клеток во второй и третьей группе первичных культур схожи: во второй группе культур медиана по доле клеток с экспрессией Her2 составила от 2,0% до 27,4%, а в третьей группе культур от 1,7% до 26,0%. На p1 во второй группе культур у 57% клеточных культур обнаруживается от 27,4 % до 46,6% клеток с экспрессией Her2. На p2 в третьей группе культур установлено достоверное увеличение ЭОК с экспрессией Her2 ($p=0,05$).

Заключение. При использовании метода проточной цитометрии в первичных культурах, полученных из образцов рака молочной железы Люминального А подтипа, при культивировании обнаружено появление значительного числа эпителиальных опухолевых клеток с экспрессией Her2 на ранних пассажах (p1-p2). В группах культур, с изначальной долей эпителиальных опухолевых клеток в культуре больше 21% число клеток с экспрессией Her2 на ранних пассажах культивирования увеличивается более чем в три раза по сравнению с p0.

Литература

1. *Bertucci F., Birnbaum D. Reasons for breast cancer heterogeneity // J Biol 7.2008. 7(2): 6*
2. *Сазонов С. В. Обеспечение качества молекулярно-биологических исследований при диагностике инвазивного рака молочной железы // Екатеринбург, Издательский дом «Ваш тираж», Саратов. 2025. 352 с.*
3. *Новикова Е.А., Крохалев В.Я., Костромина О.В., и др. Возрастные особенности распределения частоты встречаемости Люминального А молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы // Вестник уральской медицинской академической науки. 2021. Т. 18. №1. С. 35–42.*
4. *Стукань А.И., Вторушин С.В., Богдан А.П., и др. HER2-low статус как динамический биомаркер при раке молочной железы: молекулярные и клинические корреляции // Сибирский онкологический журнал. 2025. Т.24. №4. С. 29-42*
5. *Hanker A.B., Sudhan D.R., Arteaga C.L. Overcoming Endocrine Resistance in Breast // Cancer. Cancer Cell. 2020. Т. 37(4): 496-513.*

Мудрак Д.А., Маслякова Г.Н.

АЛГОРИТМ СОСТАВЛЕНИЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКОЙ ТАБЛИЦЫ НА ПРИМЕРЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАССЫ ТИМУСА

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Актуальность. Оценка массы органов и тела – важный этап патологоанатомического исследования, особенно в детском возрасте, поскольку изменения веса органа нередко свидетельствует о функциональных нарушениях или даже пороках развития. Одной из актуальных проблем перинатальной патологии до настоящего времени остается создание и актуализация морфометрических таблиц. В секционном разделе работы морфолог часто обращается к таблицам размеров и масс различных органов в зависимости от возраста. Однако информация о массе органов детей перинатального периода, а особенно тимуса, либо вообще отсутствует, либо представлена данными прошлого века [1, 2]. Исследования в области судебной медицины и анатомии показали, что объем, масса и размеры органов в наибольшей степени коррелируют с ростом, массой тела, индексом массы тела и объемом тела умершего, нежели с возрастом [3]. Изменение медицинских критериев рождения (срока беременности, массы родившегося и длины его тела) в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 №1687н (см. актуальную версию в электронном фонде консорциума «Кодекс») привело к появлению категории трупов, ранее не встречавшейся в практике врача патологоанатома. Вопрос морфометрии

органов недоношенных детей вообще мало систематизирован в литературе. Представленное исследование предлагает алгоритм определения условной нормы масс органов в зависимости от массы тела на примере разработки морфометрической таблицы массы тимуса. Факты, изложенные выше, определяют актуальность данного исследования.

Материал и методы. Общий алгоритм составления морфометрической таблицы включает в себя следующие этапы.

1. Изучение силы связи массы тела и массы органа с расчетом коэффициентов корреляции.

2. Исключение искажений результатов различными факторами, такими как срок гестации, характер патологии, период наступления смерти (анте- интра- или ранний неонатальный период), путем введения интегральных показателей.

3. Расчет значений медианы, q1 и q3 массы органа, соответствующий массе тела.

В исследовании проведена оценка масс тимусов 922 детей и плодов, умерших в анте- интра- и раннем неонатальном периоде с 2010 по 2017 г. в стационарах г. Саратова. Исследование включало несколько этапов. На I этапе выделены следующие группы: 1 группа – плоды, умершие в анте- и интранатальный периоды (n=508), 2 группа – новорожденные, умершие в ранний неонатальный период (n=414). На II этапе исследования все случаи были разделены на две группы: 1 – плоды и умершие новорожденные от инфекционных заболеваний (n=67) и 2 – плоды и новорожденные, умершие от неинфекционных заболеваний (n=855).

В данных группах на основании значения тимического индекса (ТИ, %) были выделены следующие подгруппы: А – со значением ТИ в диапазоне до 25го процентилям ; Б – со значением ТИ в диапазоне от 25го до 75го процентиля; В – со значением ТИ в диапазоне выше 75го процентиля.

Статистическую обработку проводили с использованием программного пакета Microsoft Excel. Были рассчитаны следующие критерии: Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, R-критерий Спирмена. Для описания изменения массы тимуса в зависимости от массы тела использована модель полиноминальной регрессии по методу сплайнов (кусочно-полиноминальной регрессии).

Результаты. При изучении динамики изменения массы тимуса у плодов, умерших в анте- и интранатальный периоды, установлено, что масса тимуса сначала планомерно увеличивалась по мере увеличения сроков гестации, а в последнюю неделю беременности несколько снижалась. Схожая динамика изменений массы тимуса наблюдалась в зависимости от массы тела плодов и новорожденных: увеличение массы тимуса происходило постепенно до тех пор, пока масса тела не достигала 3500 г. Сравнительный анализ показал, что динамика изменений массы тимуса плодов и новорожденных проходила однонаправленно.

При анализе показателей графика ТИ в диапазоне до 25 процентиля и выше 75 процентиля у погибших от инфекционной и неинфекционной патологий было установлено, что на динамику изменения массы тимуса при увеличении массы тела в этих группах оказывали влияния какието внешние факторы, так как графики регрессий пересекались и вели себя разнонаправлено.

Анализ показателей графика ТИ в диапазоне от 25 до 75 процентиля у погибших от инфекционной и неинфекционной патологий показал, что линии графиков полиноминальной регрессии накладывались друг на друга, а значит влияние других факторов, в частности характера заболевания, срока гестации у плодов и продолжительности жизни у новорожденных в этой подгруппе исключено, именно эти данные легли в основу составления морфометрической таблицы (табл. 1) [4].

Таблица. Распределение массы вилочковой железы плодов и умерших новорожденных в зависимости от массы тела

Масса тела, г	300-500	500-599	600-699	700-799	800-899	900-999
Масса тимуса, г	1,1-1,48	1,85-2,09	1,88-2,08	2,08-2,18	2-2,13	2,96-3,13
Масса тела, г	1000-1099	1100-1199	1200-1299	1300-1399	1400-1499	1500-1999
Масса тимуса, г	2,97-3,11	3-3,13	3,96-4,11	4,76-4,96	4,44-4,58	4,63-5,39
Масса тела, г	2000-2499	2500-2999	3000-3499	3500-3999	4000-5500	
Масса тимуса, г	6,38-7,11	9,51-10,22	10,23-11,17	12,54-13,12	12,36-15,09	

Заключение. Алгоритм составления морфометрической таблицы, предложенный в исследовании, позволяет составить таблицы масс любых органов. Разработанную и представленную в данной публикации таблицу масс

вилочковой железы плодов и умерших новорожденных в зависимости от массы тела, мы рекомендуем использовать в практической работе детских патологоанатомов.

Литература

1. *Абрикосов А.И. Техника патологоанатомических вскрытий трупов // М.: Медгиз, 1948; 168 с.*
2. *Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии // М.: Медицина, 2002; 238 с.*
3. *Caglar V, Kumral B, Uygu R, et al. Study of volume, weight and size of normal pancreas, spleen and kidney in adults autopsies// Forens Med Anat Res. 2014;2:63–9. DOI: 10.4236/ fmar.2014.23012*
4. *Мудрак Д.А. Морфометрические показатели массы вилочковой железы плодов и новорожденных раннего неонатального периода// Саратовский научно-медицинский журнал. 2024; 20 (4): 505–510. https://doi.org/10.15275/ssmj505.*

Маслякова Г.Н., Мудрак Д.А.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ГИПЕРПЛАЗИРОВАННОГО ТИМУСА

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Актуальность. Диагностика увеличения массы вилочковой железы наиболее актуальна в неонатальном периоде, так как именно в этом возрасте она играет роль как иммунного, так и эндокринного органа, существенно влияя на течение патологического процесса.

Материалы и методы. Нами была составлена таблица соответствия массы вилочковой железы массе тела новорожденного, что позволило сформировать две группы [1]. Первая группа (сравнения) включила 302 случая умерших новорожденных с нормальной вилочковой железой. Вторая группа (исследования) составила 112 новорожденных с увеличенной вилочковой железой. Анализ документации умерших новорожденных в группе с увеличенной вилочковой железой показал, что в 32% случаев дети родились от доношенной беременности. Трупы мужского пола составили 62% (n=256), 38% (n=158) – женского. Среди умерших новорожденных в группе с увеличенной вилочковой железой (n=112) 62,5% также составляли новорожденные мужского пола. При статистической обработке данных использовали критерий Манна-Уитни и многопольные таблицы Пирсона.

Результаты. Анализ причин смерти показал, что структура смертности у новорожденных с увеличенной вилочковой железой существенно отличается от группы с нормальной массой этого органа. Дети с увеличенной вилочковой железой умирали в 2,5 раза чаще от врожденных пороков развития и в 1,9 раза чаще от инфекционной патологии. Напротив, дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода, в этой группе фиксировались в 1,8 раза реже.

С помощью метода многопольных таблиц Пирсона установлено, что врожденные пороки развития и инфекционные заболевания могут считаться предикторами увеличения массы вилочковой железы. В то же время дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, а также геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного реже сопровождаются увеличением массы вилочковой железы.

Медиана массы вилочковой железы в группе сравнения составила 6,0 г, что в три раза меньше, чем во второй группе (18,28 г); различия статистически достоверны на уровне p=0,001. Тимический индекс в группе сравнения составил 0,39, тогда как при увеличении вилочковой железы — 0,46; отличия достоверны на уровне $p < 0,001$ [2].

При гистологическом исследовании увеличенной вилочковой железы обнаружено значительное утолщение соединительнотканной капсулы (до 0,2 мм), что превышало показатель группы сравнения на 60% (Z=5,368; $p < 0,001$), а также увеличение доли стромального компонента практически в полтора раза. Утолщение капсулы и стромы происходило за счет отека, увеличения количества соединительнотканных волокон, полнокровия и кровоизлияний [2].

Отмечалось увеличение толщины коркового слоя, причем в некоторых дольках деление на корковый и мозговой слой отсутствовало. Тельца Гассаля располагались как в корковом, так и в мозговом веществе, с преобладанием кистозно-трансформированных телец. Описанное строение отличалось от нормы, где дольки тимуса были четко дифференцированы, а тельца Гассаля имели классическое строение и располагались преимущественно в мозговом слое [2].

При увеличении массы вилочковой железы площадь долек уменьшалась в среднем на 15%, а количество долек, попадающих в поле зрения микроскопа, увеличивалось на 50% относительно показателей группы сравнения. В норме соотношение площади коркового вещества к площади мозгового составляет 2,1:1, то при увеличении массы – 5,7:1.

Анализ морфометрических показателей, достоверно отличающихся в двух группах, позволил предположить их диагностическую значимость для оценки состояния и степени увеличения вилочковой железы только на основании гистологического исследования. Это актуально, так как не всегда в протоколах вскрытия указывается масса вилочковой железы.

Был разработан способ диагностики тимомегалии с использованием нового гистологического критерия – индекса граничащих долек тимуса (ИГДТ). Суть метода: на основании подсчета количества граничащих долек тимуса в поле зрения и вычисления площади поля зрения микроскопа проводится расчет по формуле: ИГДТ = (Среднее количество граничащих долек) / S поля зрения. Полученные показатели позволили составить таблицу, удобную для применения в практике детского патологоанатома.

Учитывая противоречивые данные о термине «тимомегалия», мы считаем, что его следует применять только при увеличении вилочковой железы III степени. Количественный показатель для постановки диагноза «тимомегалия» предложен впервые. При увеличении I и II степеней более уместен термин «гиперплазия вилочковой железы».

Общее количество клеток в поле зрения в корковом слое при увеличении массы вилочковой железы было больше на 25,6% ($p < 0,001$). В мозговом слое достоверных отличий не выявлено. Критерий: 170 и более клеток в поле зрения микроскопа при увеличении 774,0х – может служить дополнительным гистологическим критерием увеличения массы.

Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к CD3, CD68, CD163, CK-19 и CD1a. В группе с увеличенной вилочковой железой экспрессия CD3 в корковом слое превышала показатель группы сравнения; в мозговом слое достоверных отличий не было. По CD1a выявлена тотальная позитивная реакция в корковом слое в обеих группах, а в мозговом слое при увеличении массы доля позитивных клеток возрастала практически в 4 раза. CD1a-положительные клетки формировали очаговые скопления, прилежащие к тельцам Гассаля.

Количество CD68-позитивных клеток в корковом слое при увеличении массы было в 3,5 раза больше, чем в мозговом слое. Количество CD163-позитивных клеток (макрофаги М2) при увеличении массы достоверно снижалось как в корковом, так и в мозговом слоях. СК-19-положительные клетки распределялись неравномерно, располагаясь преимущественно в корковом веществе у междольковых перегородок и не формируя сеть. Их доля в корковом слое уменьшалась на 91%, в мозговом — достоверно не изменялась (около 8%). Доля тимических телец с положительной реакцией к СК-19 в обеих группах составляла около 70% [3].

Заключение. Морфологическими критериями гиперплазированного тимуса можно считать: увеличение количества клеток в корковом слое более 170, увеличение ИГДТ, увеличение количества макрофагов типа М1 при уменьшении количества М2-макрофагов, появление незрелых лимфоцитов в мозговом веществе тимуса, нарушение формирования сети СК19-положительных клеток.

Литература

1. *Мудрак, Д.А. Морфометрические показатели массы тимуса плодов и новорожденных раннего неонатального периода. / Д.А. Мудрак // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2024. – № 20 (4). – С. 505–510. EDN: XUJMTT. https://doi. org/10.15275/ssmj505.*
2. *Гистологические признаки увеличения вилочковой железы. / Д.А. Мудрак, Н.А. Наволокин, А.М. Мыльников [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2020. – № 9 (2). – С. 46-52.*
3. *Мудрак, Д.А. Анализ экспрессии CD3, CD68, CD163 и СК-19 в тимусах детей неонатального периода при инфекционных заболеваниях / Д.А. Мудрак , Г.Н. Маслякова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2024. – № 20 (3). – С. 327–332.*

Малушкова М.Е., Волченко Н.Н., Лаврова А.М.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАЛИЧИЯ ОЧАГОВ НЕКРОЗА В АДЕНОКАРЦИНОМАХ ЛЕГКОГО РАЗМЕРОМ МЕНЕЕ 3 СМ

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ, Москва

Актуальность. За последние 20 лет увеличилась доля рака легкого (РЛ), выявляемого на ранней стадии [1], что связано с широким внедрением программ скрининга. Аденокарциномы (АДК) в настоящее время являются наиболее часто встречаемой гистологической формой немелкоклеточного РЛ. К морфологическим факторами прогноза, определяющим биологическое поведение АДК относят: степень дифференцировки опухоли, наличие инвазии опухоли в плевру, лимфоваскулярную инвазию, способность опухоли распространяться по воздушным пространствам легкого (интраальвеолярно и интрабронхиально). Отмечено, что наличие очагов некроза (НК) в большей части такого рода опухолей является негативным фактором прогноза, влияющим на безрецидивную и общую выживаемость [2]. Цель – изучить влияние наличия очагов НК в АДК легкого размером менее 3 см на течение заболевания.

Материалы и методы. Изучены АДК легкого размером менее 3 см 89 пациентов, которым в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2017 по 2021 гг. проведено радикальное хирургическое лечение в объеме: лобэктомии или пульмоэктомии с регионарной лимфодиссекцией. Средний возраст пациентов составил 63,5 ± 10,9 лет (Me — 65,8 лет). Пациенты разделены на 2 группы: без поражения лимфоузлов (ЛУ) (pN0) и с ним (pN+). В каждой группе оценены: стадия pT опухоли, степень дифференцировки опухоли (G), инвазия плевры (Pl), инвазия лимфатических и кровеносных сосудов (L и V), распространение опухоли по воздушным пространствам (STAS), курение (наличие или отсутствие), а также наличие очагов некроза (НК) в опухоли и в ЛУ с метастазами (таб. 1). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристики пациентов с АДК легких размером менее 3 см

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Стадия pT	1a	26	29,2	20,1 – 39,8
	1c	19	21,3	13,4 – 31,3
	2a	37	41,6	31,2 – 52,5
	3	5	5,6	1,8 – 12,6
	4	2	2,2	0,3 – 7,9
pN	pN0	48	53,9	43,0 – 64,6
	pN+	41	46,1	35,4 – 57,0
L	L0	34	38,2	28,1 – 49,1
	L1	55	61,8	50,9 – 71,9
V	V0	56	62,9	52,0 – 72,9
	V1	33	37,1	27,1 – 48,0
Pl	Pl0	47	52,8	41,9 – 63,5
	Pl1	32	36,0	26,1 – 46,8
	Pl2	10	11,2	5,5 – 19,7
Степень дифференцировки опухоли	G1	6	6,7	2,5 – 14,1
	G2	35	39,3	29,1 – 50,3
	G3	48	53,9	43,0 – 64,6
Курение	нет	49	56,3	45,3 – 66,9
	да	38	43,7	33,1 – 54,7
Некроз в опухоли	нет	48	53,9	43,0 – 64,6
	да	41	46,1	35,4 – 57,0
STAS	нет	27	30,3	21,0 – 41,0
	да	62	69,7	59,0 – 79,0

Результаты. Выявлено, что отсутствие НК в опухоли в 66,7% ассоциировалось с pN0, в то время как их наличие встречалось в 61% наблюдений с pN+. При сравнении зависимости статуса pN от НК в опухоли были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,009$). В группе pN+ ($n=41$) у 7 пациентов обнаружены НК в метастатическом очаге, что составляет 17,1%.

В группе АДК с наличием очагов НК вероятность L1 выше в 2,045 раз по сравнению с группой без НК, однако, статистически значимых различий получить не удалось ($p=0,109$). Инвазия опухоли в стенку внутрилегочного кровеносного сосуда (V1) встречалась в 48,8% при наличии НК в опухоли, и отсутствовала в 72,9% безнекротических АДК. При оценке зависимости между V и НК в опухоли установлены статистически значимые различия ($p = 0,035$), при этом шансы V1 в группе наличия НК в опухоли были выше в 2,564 раза, по сравнению с противоположной группой безнекротических опухолей, и различия шансов были статистически значимыми.

Таблица 2. Клинико-морфологические параметры при отсутствии и наличии очагов некроза в опухоли у пациентов с АДК легкого менее 3 см.

Показатель	Категории	Некроз в опухоли		p
		Нет (НК-)	Есть (НК+)	
Степень дифференцировки	G1	5 (10,4)	1 (2,4)	< 0,011
	G2	24 (50,0)	11 (26,8)	
	G3	19 (39,6)	29 (70,7)	
Рецидив	нет	28 (62,2)	6 (20,0)	< 0,001
	есть	17 (37,8)	24 (80,0)	

При сравнении степени дифференцировки АДК и наличия рецидива рака от НК в опухоли выявлены статистически значимые зависимости (p = 0,011 и p = 0,001 соответственно). Шансы рецидива опухоли в группе НК+ выше в 6,588 раз, по сравнению с группой НК-. Не удалось выявить статистически значимых различий в зависимостях между НК в опухоли и стадией заболевания (pT) (p = 0,129), инвазией в плевру (p = 0,091), курением (p = 0,085), STAS (p = 0,112).

Выводы. Наличие очагов некроза в опухоли связано с более агрессивным течением аденокарцином легкого размером менее 3 см и ассоциировано с большей вероятностью метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Полученные в ходе исследования результаты указывают, что наличие очагов некроза является неблагоприятным фактором, влияющим на безрецидивную выживаемость пациента.

Литература

1. *Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024 – 276 с.*
2. *Emily Pei-Ying Lin, Tzu-Hung Hsiao, Jo-yang Lu, Siao-Han Wong, Tzu-Pin Lu, Konan Peck, Takashi Takahashi, Pan-Chyr Yang. Translating Gene Signatures Into a Pathologic Feature: Tumor Necrosis Predicts Disease Relapse in Operable and Stage I Lung Adenocarcinoma // JCO Precis Oncol. 2018 Nov: 2: 1-13. doi: 10.1200/PO.18.00043*

Мыльников А.М., Маслякова Г.Н.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА ПОЧКИ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Актуальность. Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) представляют собой особую клинико-морфологическую проблему, поскольку требуют разграничения самостоятельных первичных опухолей, метастатического поражения, рецидива и продолженного роста. Согласно международным правилам IARC/ENCR, первично-множественные опухоли должны рассматриваться как независимые новообразования, если они не являются метастазами друг друга и подтверждены морфологически [1].

По данным SEER, частота случаев рака предстательной железы составляет 123,2 на 100 000 мужчин в год [2], а рака почки и почечной лоханки — 18,0 на 100 000 населения в год [3]. Значимость изучения сочетания опухолей почки и предстательной железы подтверждается данными крупных регистров. У пациентов с ПМЗО по данным Z. Wang et al.(2021) рак простаты был наиболее частой второй опухолью после почечно-клеточного рака, что обусловлено общими молекулярно-генетическими механизмами развития [4].

Цель исследования. Сформировать клинико-морфологический портрет пациента с первично-множественным раком почки и предстательной железы и определить его отличия от пациентов с изолированным почечно-клеточным раком и изолированной аденокарциномой предстательной железы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ архивного операционного и биопсийного материала, а также клинических данных пациентов, наблюдавшихся в медицинской организации в 2023-2025 году. Было сформировано три группы пациентов:

1) первично-множественный рак почки и предстательной железы — 27 пациентов;

2) изолированный почечно-клеточный рак — 215 пациентов;

3) изолированная аденокарцинома предстательной железы — 389 пациентов. В группе ПМЗО синхронные (промежуток выявления до 6 месяцев) опухоли составили 6/27 (22,2%), метахронные (промежуток выявления более 6 месяцев) — 21/27 (77,8%); соотношение синхронных и метахронных случаев составило 1:3,5.

Для опухолей почки оценивали: гистологический тип, размер, pT-стадию, WHO/ISUP grade, наличие некроза, саркоматоидного или рабдоидного компонента, сосудистой инвазии. Для рака предстательной железы оценивали: гистологический вариант, оценку по шкале Глисона, прогностическую группу ISUP, объем опухолевого поражения, наличие экстрапростатического распространения, инвазию семенных пузырьков, перинервальную и лимфоваскулярную инвазию, а также статус хирургического края. Данные представлены в формате n (%) и Me [Q1; Q3].

Результаты и обсуждение. Пациенты с первично-множественным раком почки и предстательной железы имели более пожилой возрастной профиль: медиана возраста составила 68 [63; 72] лет против 63 [56; 69] лет в группе изолированного ПКР и 69 [64; 73] лет против 66 [61; 71] лет в группе изолированного рака предстательной железы. В отличие от пациентов с изолированным почечно-клеточным раком, у больных с первично-множественным процессом опухоль почки чаще выявлялась случайно (88,9% против 68,4%; p=0,026), имела меньший размер (3,2 [2,1; 4,6] см против 4,8 [3,1; 7,2] см; p<0,001) и преимущественно локализованную стадию. В группе ПМЗО почечный компонент чаще был представлен светлоклеточным ПКР — 20/27 (74,1%); папиллярный ПКР выявлен в 5/27 (18,5%), хромофобный вариант — в 2/27 (7,4%). Основные клинико-морфологические особенности ПМЗО и изолированных опухолей представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Сравнительная характеристика почечного компонента при ПМЗО и изолированном почечно-клеточном раке

Показатель	ПМЗО почки и предстательной железы (n=27)	Изолированный ПКР (n=215)
Возраст пациентов, лет	68 [63; 72]	63 [56; 69]
Размер опухоли почки, см	3,2 [2,1; 4,6]	4,8 [3,1; 7,2]
pT1–pT2, локализованные опухоли	24/27 (88,9%)	158/215 (73,5%)
pT3–pT4	3/27 (11,1%)	57/215 (26,5%)
Светлоклеточный ПКР	20/27 (74,1%)	166/215 (77,2%)
Папиллярный ПКР	5/27 (18,5%)	27/215 (12,6%)
Хромофобный ПКР	2/27 (7,4%)	15/215 (7,0%)
WHO/ISUP grade 1–2	21/27 (77,8%)	105/215 (48,0%)
WHO/ISUP grade 3–4	6/27 (22,2%)	110/215 (52,0%)
Опухолевый некроз	4/27 (14,8%)	56/215 (26,0%)
Сосудистая инвазия	2/27 (7,4%)	35/215 (16,3%)
Саркоматоидный/рабдоидный компонент	1/27 (3,7%)	16/215 (7,4%)

Таблица 2. Сравнительная характеристика опухоли предстательной железы при ПМЗО и изолированной аденокарциноме предстательной железы

Показатель	ПМЗО почки и предстательной железы (n=27)	Изолированная аденокарцинома ПЖ (n=389)
Возраст пациентов, лет	69 [64; 73]	66 [61; 71]
Gleason score 6 (3+3)	5/27 (18,5%)	52/389 (13,4%)
Gleason score 7 (3+4 / 4+3)	15/27 (55,6%)	203/389 (52,2%)
Gleason score 8–10	7/27 (25,9%)	134/389 (34,4%)
ISUP prognostic group 1–2	14/27 (51,9%)	158/389 (40,6%)
ISUP prognostic group 3–5	13/27 (48,1%)	231/389 (59,4%)
pT2, органоограниченная опухоль	18/27 (66,7%)	203/389 (52,2%)
pT3a, экстрапростатическое распространение	7/27 (25,9%)	119/389 (30,6%)
pT3b/pT4	2/27 (7,4%)	67/389 (17,2%)
Инвазия семенных пузырьков	0/27 (0%)	11/389 (0,2%)
Перинервальная инвазия	18/27 (66,7%)	277/389 (71,2%)
Лимфоваскулярная инвазия	2/27 (7,4%)	54/389 (13,9%)

Заключение. Первично-множественный рак почки и предстательной железы является самостоятельной клинико-морфологической формой, отличающейся от изолированных опухолей необходимостью комплексной оценки двух независимых онкологических процессов. В анализируемой группе ПМЗО преобладали метахронные случаи — 21/27 (77,8%), тогда как синхронные составили 6/27 (22,2%). Почечный компонент чаще был

представлен светлоклеточным ПКР — 20/27 (74,1%) и папиллярным ПКР — 5/27 (18,5%) с тенденцией к случайному выявлению, меньшему размеру и локализованному течению.

Литература

1. *International rules for multiple primary cancers (ICD-O third edition) / IARC; IACR; ENCR. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2004. 7 p. URL: https://www.encr.eu/sites/default/files/pdf/MPrules_july2004.pdf (дата обращения: 15.05.2026).*
2. *SEER Cancer Stat Facts: Prostate Cancer / National Cancer Institute. Bethesda, MD: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 2026. URL: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html (дата обращения: 15.05.2026).*
3. *SEER Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer / National Cancer Institute. Bethesda, MD: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 2026. URL: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html (дата обращения: 15.05.2026).*
4. *Wang Z., Yin Y., Wang J., Zhu Y., Li X., Zeng X. Standardized incidence rate, risk and survival outcomes of second primary malignancy among renal cell carcinoma survivors: a nested case-control study // Frontiers in Oncology. 2021. Vol. 11. Article 716741. DOI: 10.3389/fonc.2021.716741.*

Мидибер К.Ю.[1,2], Ведяпин П.А.[1,3], Шахпазян Н.К.[1], Михалева Л.М.[1]

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

[1] Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва

[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва

[3]Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва

Введение. При ВИЧ-инфекции желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и печень являются третьими по частоте поражения органами-мишенями после центральной нервной системы и легких, подвергаясь воздействию различных инфекций и опухолей [1]. ВИЧ обнаруживается в слизистой оболочке ЖКТ как у пациентов с кишечными нарушениями, так и у людей с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции [2]. ЖКТ представляет собой ключевой участок репликации ВИЧ и формирования устойчивого вирусного резервуара. На ранних этапах ВИЧ-инфекции наблюдаются стремительные патологические изменения, приводящие к нарушению структурной и функциональной целостности слизистой оболочки ЖКТ [3].

Кишечник является одной из основных мишеней для ВИЧ-инфекции. Даже при проведении АРТ содержит максимальную концентрацию инфицированных клеток, в нем сосредоточено до 85% лимфоидной ткани и до 90% лимфоцитов организма, при этом первичные CD4+ Т-клетки слизистой оболочки кишки in vitro проявляют повышенную уязвимость к ВИЧ, а полное восстановление популяции Т-клеток в ЖКТ не достигает показателей, характерных для людей без ВИЧ-инфекции [4].

Материалы и методы. Всего в наше исследование вошло 76 наблюдений эпителиальных опухолевых образований толстой кишки у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Мужчины составили 65,8%, женщины — 34,2%. Согласно классификации последовательных стадии по В.В. Покровскому, в нашем исследовании 59,2% случаев имели 3 стадию, 15,8% наблюдений — 4А стадию, 2,6% наблюдений — 4Б стадию и 22,3% — 4В стадию. Был проведен сбор клинико-лабораторной информации по следующим показателям: путь передачи ВИЧ-инфекции, стаж носительства ВИЧ-инфекции, вирусная нагрузка в крови, содержание CD4 и CD8 в крови, наличие антиретровирусной терапии, наличие оппортунистических инфекций и наличие других инфекций. Доброкачественные новообразования составили 50 случаев, при это самой часто встречающейся локализацией была сигмовидная кишка — 46%, на втором месте в исследуемой группе была поперечно-ободочная кишка — 20%. Возрастной состав группы варьировался от 37 до 73 лет (средний возраст — 52,5 года), мужчины составили 58%, женщины — 42%. Карцинома in situ была выявлена в 12 наблюдениях.

На первом месте по локализации в нашем исследовании была сигмовидная кишка — 58,3%, следующая по частоте встречаемости прямая кишка — 16,6%. Самый молодой возраст в данной группе 41 год, самый старший — 65 лет (средний возраст — 50 лет). Половой состав был представлен 75% мужчин и 25% женщин. Злокачественные новообразования толстой кишки у пациентов с ВИЧ-инфекцией составили 14 случаев. Аденокарцинома сигмовидной кишки была выявлена в 42,8% наблюдений, следующей по частоте встречаемости была аденокарцинома прямой кишки — 21,4%. Возрастной состав в группе со злокачественными эпителиальными новообразованиями толстой кишки варьировался от 44 до 72 лет (средний возраст — 55,5 лет), мужчины составили 85,7%, женщины — 14,3%.

Второй этап нашего исследования заключался в проведении иммуногистохимического исследования с антителами к CD4, CD8, CD56, CD68, Ki67, PD-L1(клон SP263), EBV и CMV. Подсчет иммунных клеток проводился автоматическим способ с оценкой всех положительных реакций. Индекс пролиферативной активности оцени-

вался двумя способами, а именно в «горячих» точках и только в опухолевом компоненте. PD-L1 оценивался с помощью подсчета по системе CPS. Реакцию с антителами к вирусам EBV и CMV оценивали качественным методом.

Третьим этапом было выполнено ПЦР в режиме реального времени с целью определения частиц ДНК исследуемой группы герпес-вирусов, а именно: EBV, CMV, HSV1, HSV2, HPV16, HPV33, HPV53, HHV6.

Все полученные результаты было подвергнуты статистической обработке и сравнительному анализу с группой пациентов без ВИЧ-инфекции.

Заключение. На сегодняшний день имеются крайне скудные данные об особенностях микроокружения в эпителиальных опухолях толстой кишки у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Полученные результаты в ходе нашего исследования могут быть крайне полезны для более глубокого понимания патогенеза и как следствие механизмов малигнизации опухоли в данной локализации как у пациентов с ВИЧ-инфекции, так и в аспекте сравнительного анализа у группы больных без ВИЧ-инфекции.

Литература

1. *Nasi M., Pinti M., Mussini C., Cossarizza A. Persistent inflammation in HIV infection: established concepts, new perspectives // Immunol. Lett. 2014. Vol. 161, No. 2. P. 184–188. doi: 10.1016/j.imlet.2014.01.008. PMID: 24487059*
2. *Хрянин А.А., Пушкарёв Е.В., Бочарова В.К. ВИЧ-инфекция и микробиом кишечника // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2023. Т. 15, No 4. С. 25–35. [Khryanin A.A., Pushkarev E.V., Bocharova V.K. HIV infection and the gut microbiome. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2023. Vol. 15, No. 4, pp. 25–35 (In Russ.)]. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-25-35*
3. *Yoder A.C., Guo K., Dillon S.M., Phang T., Lee E.J., Harper M.S., Helm K., Kappes J.C., Ochsenbauer C., McCarter M.D., Wilson C.C., Santiago M.L. The transcriptome of HIV-1 infected intestinal CD4+ T cells exposed to enteric bacteria // PLoS Pathog. 2017. Vol. 13, No. 2. P. e1006226. doi: 10.1371/journal.ppat.1006226. PMID: 28241075; PMCID: PMC534453*
4. *Marchetti G., Bellistrì GM., Borghi E., Tincati C., Ferramosca S., La Francesca M., Morace G., Gori A., Monforte A.D. Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4+ T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy // AIDS. 2008. Vol. 22, No. 15. P. 2035–2038. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283112d29. PMID: 18784466*

Махукова Н.А., Фаттахов А.Р., Дальниковская Л.А., Коцуба Д.Р., Шахина М.Ю.

ИСХОДЫ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОГО ТРАНСФУЗИОННОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ АНАСТОМОЗОВ ПЛАЦЕНТЫ

ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского», Москва

Введение. Монохориальная двойня, возникающая при расщеплении одной зиготы на сроке 4–8 дней после зачатия, характеризуется наличием единой плаценты для обоих плодов. Частота таких беременностей составляет примерно 1 на 250 беременностей, а при использовании вспомогательных репродуктивных технологий — до 1 на 50 [1]. Несмотря на относительно небольшую долю в структуре многоплодия, именно монохориальная диамниотическая двойня является причиной непропорционально высоких показателей перинатальной заболеваемости и смертности (материнская смертность при многоплодной беременности в 2,5 раза, а перинатальные потери в 9-11 раз выше, чем при одноплодной беременности [2]. Это обусловлено формированием сосудистых анастомозов — прямых соединений между кровеносными системами близнецов, которые присутствуют почти в 100% монохориальных диамниотических плацент и в большинстве случаев обеспечивают физиологический баланс. Однако их дисфункция может приводить к возникновению тяжелых осложнений, таких как фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) — примерно в 10% случаев, синдром анемии-полицитемии плода (TAPS) — в 5%, синдром обратной артериальной перфузии у близнецов — в 2,5%, а также внутриутробная гибель плода — в 2% монохориальных диамниотических беременностей. Неравномерное распределение плацентарных территорий может привести к селективной задержке роста плода (СЗРП) в 15% случаев. При осложненных монохориальных беременностях отмечается повышенный риск смертности, аномалий развития головного мозга и нарушений нейропсихического развития новорожденных [3]. ФФТС может проявиться в любом сроке беременности, но у большинства пациенток диагностируется во II триместре. Проявления ФФТС очень изменчивы, и синдром не всегда развивается и прогрессирует предсказуемым образом [4]. Наиболее распространенная классификация ФФТС была предложена R. Quintero и соавт.в 1999г.

Клинико-анатомический анализ наших наблюдений ФФТС разной стадии с фетоскопической лазерной коагуляцией плацентарных анастомозов показывает, что результат лечения определяется не только коррекцией разницы в объемах кровотока плода-донора и плода-реципиента.

Материалы и методы.

Наблюдение 1. Беременная 36 лет, ФФТС 4-й стадии. Лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты и амниодренирование выполнены в сроке 23 недели 3 дня. Течение беременности осложнилось истмико-цер-

викальной недостаточностью (пессарий), гестационной артериальной гипертензией и отёками. При кесаревом сечении в 36 недель 6 дней (через 3 месяца после коагуляции плацентарных анастомозов) извлечены живые недоношенные мальчики с соматометрическими показателями 2650 г/45 см и 2420 г/44 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Плацентарный диск размером 24х23х1,5-3 см, массой 812 г, с краевой локализацией обеих пуповин, разделен амниотической перегородкой на равные части. На плодовой поверхности преимущественно 2-го плода определяются коагулированные сероватые участки диаметром 0,5-2см. Хориальная пластина в этих зонах в состоянии коагуляционного некроза на всю толщу, с вовлечением стенок мелких сосудов и агглютинацией в фибрине подлежащих некротизированных ворсин. Ворсинчатое дерево в обеих частях зрелое к сроку беременности, с хорошей васкуляризацией и облитерационной ангиопатией в отдельных ветвях, очаговым ангиоматозом в части 1-го плода.

Наблюдение 2. Беременная 37 лет, ФФТС 2-й стадии, селективная задержка роста одного из плодов. Лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты в количестве 7 штук (из них 3 артерио-венозных анастомоза больших размеров, 4 артерио- венозных анастомоза малых размеров) и амниодренирование выполнены в сроке 19 недель 6 дней. В сроке 20 недель эхографически установлена гибель 2-го плода-донора. Течение беременности осложнилось истмико-цервикальной недостаточностью (хирургическая коррекция в 25 недель). При кесаревом сечении в сроке 27 недель 3 дня (через 7 недель 4 дня после коагуляции плацентарных анастомозов) извлечен живой недоношенный мальчик (реципиент) массой 1110 г, ростом 38 см с оценкой по шкале Апгар 5/6 баллов, в критическом состоянии, с развитием брадикардии и асистолии в возрасте 1 суток. Плацентарный диск размерами 21х17 см, массой 375 г, амниотическая перегородка в крае диска.

Пуповина 1-го плода-реципиента с эксцентричным прикреплением длиной 16 см, толщиной 0,8 см, пуповина 2-го плода-донора — с оболочечной локализацией, длиной 1 см, толщиной 0,3см. На плодовой поверхности преимущественно плода-донора определяются коагулированные сероватые участки диаметром до 1 см. Хориальная пластина в этих зонах с прилежащими ворсинами с некробиотическими изменениями, с обызвествлением. Площадь материнской поверхности плода-реципиента в 1,5 раза превышает размером таковую плода-донора. Ворсинчатое дерево новорожденного с преждевременным созреванием, антенатально погибшего плода-донора — с плодовой тромботической васкулопатией и давними посмертными изменениями. В экстраплацентарных оболочках признаки острой восходящей амниотической инфекции, мембранит. При посмертном патологоанатомическом исследовании недоношенного новорожденного обнаружены кардиомегалия, гепатоспленомегалия, асцит, гидроторакс, гидроперикард, врожденная пневмония, внутрижелудочковое кровоизлияние в четвертый и боковые желудочки, очаги комплексной перивентрикулярной лейкомаляции разной давности, застойное полнокровие паренхиматозных органов. Антенатально погибший в 20 недель плод в состоянии мацерации.

Заключение. Анализируя два клинических наблюдения после лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при ФФТС, можно заключить, что исход беременности зависит не только от стадии синдрома и успешности операции, но и от дополнительных факторов. В первом наблюдении (ФФТС 4-й стадии) плацентарный диск был разделён на равные доли, пуповины имели краевое прикрепление — исход благоприятный. Во втором случае (ФФТС 2-й стадии в сочетании с селективной задержкой роста плода) выявлено множество неблагоприятных факторов: выраженная асимметрия плацентарных долей, оболочечное прикрепление пуповины донора, мембранит, преждевременное созревание ворсин и тромботическая васкулопатия в доле погибшего плода. Благоприятный прогноз требует комплексной оценки анатомических особенностей плаценты и пуповин, многие из которых доступны только при патологоанатомическом исследовании.

Литература

1. *Lewi L. What fetal medicine specialists should know about the monochorionic placenta. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022 Nov;84:17-32. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.007. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35430160.*
2. *Нефтерева А.А., Сакало В.А, Гладкова К.А., Костюков К.В., Ходжаева З.С. Возможные молекулярно-биологические механизмы формирования синдрома селективной задержки роста плода при монохориальной беременности.*
3. *Акушерство и гинекология. 2021; 10: 5-12*
4. *Klaritsch P. Complications in monochorionic twin pregnancies. J Perinat Med. 2025 Oct 13;54(1):72-83. doi: 10.1515/jpm-2025-0384. PMID: 41076561.*
5. *Бугеренко А.Е. Синдром фето-фетальной трансфузии: современный взгляд. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021;21(5):15–21.*

Мнихович М.В.[1,2], Ширипенко И.А.[1,2], Безуглова Т.В.[1], Лозина М.В.[1,2], Сидорова О.А.[2], Липихина В.С.[2,3], Конак М.А.[2]

ДВУХЭТАПНЫЙ АЛГОРИТМ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ФЕНОМЕНА ИНТРАВАСКУЛЯРНОЙ ИНВАЗИИ ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РОСТА ОПУХОЛИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

[1]НИИ Морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

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

[3]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из ведущих причин смертности среди женщин. Ключевым направлением в онкологии является поиск точных прогностических биомаркеров. Несмотря на известную роль лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) как фактора неблагоприятного прогноза, стандартные методы гистологической диагностики часто недостаточно чувствительны [1]. Данные исследований, в частности работа E.A. Rakha с соавт. на клиническом материале 3812 пациенток, подтверждают, что наличие ЛВИ ухудшает выживаемость, сравнимую с поражением 1–2 лимфоузлов [2]. Однако визуализация единичных опухолевых клеток в сосудах остается сложной задачей. Существующие протоколы не всегда позволяют дифференцировать истинную инвазию от артефактов. В связи с этим разработка надежного способа детекции интраваскулярной инвазии является актуальной задачей патологической анатомии и онкологии.

Материалы и методы. Предложен двухэтапный способ прогнозирования риска прогрессирования РМЖ, основанный на последовательном применении стандартной гистологии и иммуногистохимии (ИГХ). На первом этапе гистологические срезы, полученные из операционного или биопсийного материала, окрашивают гематоксилином и эозином (ГЭ) для визуального определения опухолевых клеток в просвете кровеносных сосудов. Обязательным условием является наличие эндотелиальной выстилки для исключения ложно-положительных результатов (попадание клеток в ацинусы). На втором этапе проводят ИГХ-исследование с двумя типами антител: к CD31 и к панцитокератину AE1/AE3. Антитела имеют различные цветовые метки (коричневая для CD31 и красная для AE1/AE3), что создает высокий цветовой контраст между сосудистой стенкой и опухолевым эмболом. Результат оценивания по итогам применения алгоритма считается положительным при обнаружении интраваскулярной инвазии на любом из этапов исследования, что указывает на высокий риск прогрессии и потенциальную необходимость более активной неоадъювантной терапии, в то время как отрицательный результат на обоих этапах свидетельствует о низком риске.

Результаты и обсуждение. Клиническая апробация способа была проведена на базе Института Морфологии Человека им. А.П. Авцына. В случаях, где стандартное окрашивание ГЭ выявляло единичные очаги инвазии или не выявляло их вовсе, ИГХ-исследование позволило дополнительно верифицировать скрытые участки интраваскулярного распространения клеток. Благодаря контрастированию сосудистого русла (CD31) и опухолевых клеток (AE1/AE3) удалось повысить чувствительность диагностики. У части пациентов с отсутствием инвазии на обоих этапах прогноз был определен как благоприятный, что позволило сократить объем лимфодиссекции. Таким образом, разработанный алгоритм позволяет объективизировать прогноз, влияя на тактику лечения.

Заключение. Разработанный двухэтапный способ (ГЭ + двойное ИГХ-окрашивание CD31+AE1/AE3) представляет собой эффективный инструмент для выявления интраваскулярной инвазии при РМЖ. Внедрение этого метода в рутинную патологоанатомическую практику позволяет повысить точность прогнозирования прогрессии опухоли, более четко стратифицировать пациентов по группам риска и персонализировать лечебную тактику. Предложенный подход верифицирует скрытые очаги инвазии, что особенно важно при назначении неоадъювантной химиотерапии и определении объема лимфодиссекции, открывая новые возможности для таргетной морфологической диагностики в онкологии.

Литература

1. *Mete O., Asa S.L. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation // Modern Pathology. 2011. Т. 24. № 12. С. 1545-1552.*
2. *Rakha E.A., Martin S., Lee A.H.S. et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma // Cancer. 2012. Т. 118. № 15. С. 3670-3680.*

Мнихович М.В.[1,2], Лозина М.В.[1,2], Ширипенко И.А.[1,2], Безуглова Т.В.[1], Сидорова О.А.[2], Малыгин Б.В.[2], Конак М.А.[2], Липихина В.С.[2,3], Громов П.О.[2]

ПЕРИНЕВРАЛЬНАЯ ИНВАЗИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ИНДУКЦИИ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR

[1] НИИ Морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

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

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Введение. Перineвральная инвазия (ПНИ) представляет собой проникновение клеток злокачественной опухоли в оболочки нерва и распространение вдоль нервных волокон. Согласно современным диагностическим критериям, ПНИ следует констатировать, когда опухолевыми клетками занято не менее 33% окружности нерва [1]. Выявление ПНИ служит неблагоприятным прогностическим признаком, ассоциированным со снижением продолжительности жизни пациентов, повышением риска рецидивирования, а также с развитием дополнительной неврологической симптоматики [1, 2].

В современной клинической онкологии центральным принципом является персонализированный подход, что требует углубленной оценки прогностически значимых факторов. Морфологическая идентификация опухоли, ее классификация и оценка инвазивного потенциала (пери-/интраваскулярная и пери-/интраневральная инвазия) занимают ключевое место в формировании прогноза заболевания. Однако на практике, особенно при работе со скудным биопсийным материалом, визуализация этих процессов может быть затруднена. Для более точной диагностики, в частности при не массивной ПНИ, целесообразно применение иммуногистохимического (ИГХ) исследования с антителами к маркерам нервной ткани и/или опухолевых клеток.

В настоящее время основным источником для изучения ПНИ служит хирургический материал, полученный при оперативных вмешательствах, биопсийные образцы, а также аутопсийный материал от пациентов с опухолями, склонными к развитию ПНИ. Такой подход не в полной мере удовлетворяет потребности фундаментальных исследований и ограничивает возможности детального анализа механизмов инвазии, что диктует необходимость создания адекватных экспериментальных моделей.

Материалы и методы. Настоящая экспериментальная модель выполнена на половозрелых самцах крыс линии Wistar. В течение 7 недель животные получали инфильтрационные инъекции 1 раз в неделю в область проекции большеберцового нерва. В качестве канцерогена применяли 0,2% масляный раствор DMBA (9,10-диметил-1,2-бензантрацен). Разовая доза составляла 0,5 мл. После окончания курса инъекций соблюдали выжидательный период продолжительностью 6-8 недель до формирования макроскопически определяемых опухолевых узлов. Из топографической области обнаруженного новообразования извлекали полученную опухоль с сохранением гистотопографии и анатомических связей с прилежащими структурами, особенно с большеберцовым нервом. Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, подвергали стандартной парафиновой проводке. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином с последующей световой микроскопией.

Результаты. В результате проведенного исследования получена легко воспроизводимая модель перineвральной инвазии. Методика инъекции канцерогена антраценового ряда в зону прохождения крупного нервного ствола позволила смоделировать распространение злокачественных клеток по периферическим нервным волокнам. Были индуцированы опухоли (саркомы) крыс, а при гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, непосредственно выявлен процесс перineвральной инвазии. Отмечены участки интраканаликулярного и периканаликулярного включения опухолевых клеток в нервный стволик. Таким образом, разработана и апробирована методика моделирования ПНИ у крыс линии Wistar, пригодная для получения материала с сохранившейся гистотопографией.

Выводы. Полученные результаты подтверждают состоятельность и эффективность избранного метода индукции перineвральной инвазии. Предложенная модель обладает значительным потенциалом для экстраполяции экспериментальных данных в клинические исследования. Потенциально данная модель увеличивает количество пригодного материала для углубленного изучения гистологических, цитологических и молекулярных аспектов ПНИ, а также упрощает разработку методов терапии.

Детальное патоморфологическое описание опухолевых процессов на экспериментальных моделях будет способствовать дальнейшему развитию персонализированной медицины в области диагностики, прогнозирования и терапии злокачественных новообразований, осложненных перineвральной инвазией.

Литература

1. *Liebig C., Ayala G., Wilks J.A., Berger D.H., Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature // Cancer. 2009;115:3379–3391.*
2. *Shu-Hai Chen, Bing-Yuan Zhang, Bin Zhou, Cheng-Zheng Zhu, Le-Qi Sun, Yu-Jie Feng. Perineural invasion of cancer: a complex crosstalk between cells and molecules in the perineural niche // Am J Cancer Res. 2019;9(1):1–21.*

Мнихович М.В.[1,2], Ширипенко И.А.[1,2], Громов П.О.[2], Снегур С.В.[3], Денисова Д.Е.[2], Наумова А.И.[2], Агабабян М.А.[2], Лозина М.В.[1,2], Сидорова О.А.[2]

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ СОСУДОВ: ВОЗМОЖНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННОГО МЕТОДА РАСПИЛОВ ПО Н.И. ПИРОГОВУ

[1] НИИ Морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва
[2] Медицинский университет им. акад. Б.В. Петровского ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва
[3] Областная клиническая больница, Рязань
[4] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Введение. Тромбозы артериального и венозного русла остаются одной из ключевых причин инвалидизации и летальности в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) занимает третье место среди причин смерти от сердечно-сосудистой патологии в Европе и Северной Америке после инфаркта миокарда и инсульта. Примерно у 25% пациентов первым проявлением ТЭЛА становится внезапная смерть. Острая ишемия конечностей также связана с высокими показателями ампутаций и летальности [1-2]. Факторы развития тромбозов традиционно описываются триадой Вирхова (гиперкоагуляция, нарушение кровотока, повреждение сосудистой стенки), причем современные данные отводят ведущую роль эндотелиальной дисфункции и воспалению (иммунотромбоз) [3]. Важнейшей задачей патологоанатомического исследования является не только выявление тромбозов, но и детальная характеристика их давности, локализации и структуры. Существующие методы (макро- и микроскопическая оценка, иммуногистохимия, посмертная лучевая диагностика) имеют ограничения: препарирование нарушает топографию, а лучевые методы не всегда позволяют верифицировать микроскопические тромбоз. Таким образом, актуальна разработка новых подходов, основанных на классической морфологии.

Материалы и методы. Коллективом авторов применена оригинальная модификация классического метода «ледяной анатомии» Н.И. Пирогова. Ампутационный материал верхних и нижних конечностей замораживали в течение суток и распиливали с помощью ленточнопильного станка во всех анатомических плоскостях. Отобранный биоматериал проходил рутинные гистотехнические этапы (окраска гематоксилином и эозином, по Masson). Дополнительно предложен новый способ вскрытия легочной артерии: после извлечения грудного органокомплекса мобилизуют поперечный синус перикарда, разрез начинают на передней стенке правого желудочка на 0,5 см медиальнее верхушки, проводят через правый желудочек и продолжают продольно вдоль ствола легочной артерии, затем рассекают правую и левую ветви легочной артерии.

Результаты. При выполнении распилов замороженного ампутационного материала получены макропрепараты, позволяющие оценить топографические взаимоотношения сосудистых, мышечных и фасциальных структур без их смещения. В ряде случаев выявлено утолщение межфасциальных перемычек, отек подкожно-жировой клетчатки, что указывает на хронический венозный застой. В просветах магистральных сосудов (a. et v. tibialis posterior, a. peronea) визуализированы плотные, местами слоистые тромботические массы с полной обтурацией, спаянные со стенкой. В латеральной группе мышц голени отмечены зоны некроза (ишемическое повреждение). В поверхностных венах (v. saphena magna, v. saphena parva) также выявлены тромбы. В одном случае наблюдался некроз кожи с латеральной стороны голени как проявление критической ишемии. Предложенный способ вскрытия легочной артерии обеспечил оптимальный доступ к ее стволу и ветвям при сохранении анатомической взаимосвязи сердца с магистральными сосудами, минимизируя механическое воздействие на тромбоэмболы.

Заключение. Модификация метода Н.И. Пирогова позволяет сохранить первоначальную форму, объем и пространственное расположение сосудов и тромботических масс, что обеспечивает точную морфологическую оценку распространенности тромбоза и его взаимоотношений с окружающими структурами. Предложенный способ вскрытия легочной артерии снижает вероятность диагностических ошибок и утраты тромбоэмболов. Данные подходы повышают информативность патологоанатомического исследования при тромбозах и тромбоэмболиях, включая постковидные осложнения.

Литература

1. *Muthiah A., Ohnigian S., Reagan J.L., Hsu A. Thrombosis in COVID 2022: An Updated Narrative Review of Current Literature and Inpatient Management // R I Med J (2013). 2022. Т. 105. № 6. С. 36–40.*
2. *Sastry S., Cuomo F., Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics // Thromb Res. 2022. Т. 212. С. 51–57.*
3. *Патент № 2795363 C1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ приготовления анатомических препаратов верхних и нижних конечностей, ишемизированных в результате тромбогенных осложнений : № 2022114821 : заявл. 01.06.2022 : опубл. 03.05.2023 / М. В. Мнихович, Т. В. Безуглова, А. В. Романов [и др.].*

Мнихович М.В.[1,2], Лозина М.В.[1,2], Ширипенко И.А.[1,2], Соколов Д.А.[3], Безуглова Т.В.[1], Снегур С.В.[4], Сидорова О.А.[2], Громов П.О.[2], Конак М.А.[2], Липихина В.С.[2,5], Кумар С.[2], Миронова А.С.[2]

ИНТЕГРАЦИЯ КЛАССИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРЕПАРИРОВАНИЯ И СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ КОНСЕРВАЦИИ И ВИЗУАЛИЗАЦИИ В СВЕТЕ КОЛЛЕКЦИЙ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

[1]НИИ Морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

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

[3]Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж
[4]Областная клиническая больница, Рязань

[5]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Введение. Исторически музеи патологической анатомии играли ключевую роль в подготовке врачей [1]. Однако с конца XX века наблюдается их упадок из-за нехватки биоматериала, относительного устаревания методов консервации (формалин, спирты) и высокой стоимости обслуживания. Классические растворы токсичны, мутнеют и требуют частой замены [4]. Учебные пособия по патологической анатомии не могут быть полностью заменены виртуальными моделями – эффективность обучения на натуральных объектах выше, чем на цифровых копиях. Современные полимеры и методы визуализации позволяют создавать долговечные, нетоксичные препараты, пригодные для учебы и научного анализа.

Материалы и методы. В работе использован комплекс методов модернизации патологоанатомических препаратов. Предложен метод заморозки биологического материала с последующими распилами на ленточнопильном станке с заданным шагом, что позволяет оценить распространение опухоли по фасциальным футлярам, визуализировать тромбы в сосудисто-нервных пучках, изучить характер перелома и состояние костных отломков, а также гнойные процессы. После обезжиривания ацетоном и просветления в ксилоле ткани становятся полупрозрачными, что облегчает выявление метастазов в лимфоузлах и инородных тел [4]. Для изучения сосудистого русла применяли заливку полиуретановой композицией с последующим удалением тканей, что позволяет создавать слепки сосудов и анализировать ангиогенез опухолей, зоны ишемии и инфарктов, артериовенозные мальформации, аневризмы и коллатеральное кровообращение при тромбозах. Артерии и вены дифференцированно окрашивали (красным и синим соответственно), после чего готовые препараты заключали в эпоксидную смолу. Данный метод служит альтернативой дорогостоящей пластинации [2]. Основным способом длительного хранения выбрано заключение в эпоксидную смолу по протоколу, включающему фиксацию в 10 % формалине, обезжиривание в ацетоне, сушку и заливку ювелирной смолой. Преимуществами метода являются полная нетоксичность, сохранение цвета патологических очагов (гной, кровоизлияние, некроз) на десятилетия, возможность многоракурсного осмотра препаратов с опухолями, кистами и пороками развития, а также фиксация костных отломков при переломах, остеомиелите и врожденных деформациях без искажения формы. Дополнительно разработана методика временного заключения препаратов в желатиновую массу для безопасного КТ-сканирования (виртопсия), что позволяет выполнять виртуальную диссекцию без разрушения образца, получать послойные срезы в любой плоскости (особенно важно для оценки глубины инвазии опухоли) и создавать 3D-модели переломов, инородных тел и аномалий развития [3]. Для улучшения контраста на КТ в эпоксидную смолу добавляли йодсодержащий препарат (3,1 мг/мл), что обеспечивает четкую визуализацию границы «мягкая ткань – смола».

Результаты и обсуждение. Изготовлено более 200 препаратов в эпоксидной смоле (распилы конечностей с опухолями, пороки сердца, циррозы и др.), десятки коррозионных препаратов органов, проведено КТ более 50 образцов. Метод просветления позволил впервые визуализировать метастазы в лимфоузлах и инвазию сосудов на распилах. Заключение костных отломков в смолу обеспечивает их сохранность для экспертизы. КТ

залитых препаратов неинвазивно изучает внутреннее строение тератом и кист [3]. Сохранение естественной окраски позволяет различать зоны ишемии, кровоизлияния и гноя на препаратах возрастом несколько лет. Созданная коллекция – научный биобанк. Корреляция макроскопии с КТ и 3D-моделями позволяет обучать врачей на реальных образцах и валидировать методы лучевой диагностики. Цифровизация коллекции (3D-атласы с привязкой к физическим объектам, гистология, клинические данные) создаст общедоступную морфологическую платформу [5]. Применение ИИ для анализа КТ-изображений поможет автоматизировать измерения и выявлять микрокальцинаты.

Заключение. Системная модернизация методов препарирования, консервации и визуализации способна возродить музейное дело в области патологической анатомии. Препараты в эпоксидной смоле безопасны, наглядны и имеют неограниченный срок хранения. Интеграция с КТ и цифровыми технологиями создает гибридные физико-цифровые ресурсы. Морфологический музей становится действующим научно-образовательным центром, сочетая наследие классических исследователей с технологиями XXI века.

Литература

1. *Дмитриев А.А., Морозов В.Н. Анатомические музеи как образовательные пространства для профильных классов школ // Clio Anatomica : сборник науч. статей под ред. С.А. Кути. Симферополь, 2021. С. 243-246.*
2. *Von Hagens G., Tiedemann K., Kriz W. The current potential of plastination // Anatomy and Embryology. 1987. Vol. 175. № 4. P. 411-421.*
3. *Мнихович М.В. и др. Неинвазивные методы аутопсии в практике патологоанатома и судебно-медицинского эксперта: от появления до современности // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12. № 2. С. 79-89.*
4. *Ярославцев Б.М. Анатомическая техника: (Рук. по изготовлению анат. и биол. препаратов). Фрунзе: Изд-во ун-та, 1961. 442 с.*
5. *Солин А.В., Петричко С.А., Марцоха А.А., Морозова Е.Н., Морозов В.Н. Возможности 3d-анатомического атласа в преподавании анатомии человека // Оренбургский медицинский вестник. 2025. Т. 13. № 2(50). Прил. С. 284.*

Н

Надеев А.П.

ЯТРОГЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ: ПРИЧИНЫ И НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск

Актуальность. Коэффициент МС в Российской Федерации в последнее десятилетие неуклонно снижается. Так, в 1996 г. этот показатель составил 57,7 на 100 тыс. живорожденных, в 2001 г. – 36,5, 2006 г. – 23,8; в 2009 г. – 22,6, 2016 – 10.0; 2017 – 8,8, 2018 – 9,1, 2019 – 7,9 [1]. После всплеска показателя МС во время эпидемии новой коронавирусной инфекции в 2020 г., коэффициент МС к 2023 г. снова уменьшился и составил 13,3 на 100 тыс. новорожденных. Коэффициент МС в Российской Федерации примерно соответствует аналогичному показателю в странах Европы и США (2 — 10 на 100 тыс. новорожденных) (учитывая, что в США регистрируется поздняя материнская смерть) [1, 2].

В МКБ-10 ятрогениями считаются неблагоприятные последствия лечебных или диагностических мероприятий. Они включают в себя неблагоприятные результаты лечебных мероприятий, проведенных по ошибочному диагнозу или с косметической целью, неправильно проведенные лечебные мероприятия, послужившие причиной инвалидизации или смерти больного, случайное нанесение вреда больному в ходе плановой хирургической операции и манипуляций, мероприятий, выполняемых по ошибочному диагнозу, переливания иногруппной крови, манипуляции, проведенные с диагностической целью, осложнения лекарственной терапии с развитием дисбактериоза, экзо- и эндогенной суперинфекции, а также смертельные аллергические реакции и смерть от наркоза.

К осложнения врачебных манипуляций в акушерстве относят: при беременности — осложнения амниоцентеза, хирургического лечения ИЦН; во время родов — осложнения амниотомии, оперативного родоразрешения, при помощи акушерских щипцов, вакуум-эстракции, родовой травматизм, в послеродовый период — амниотическая эмболия, гнойно-септические осложнения, генитальные свищи [3].

Вместе с тем особенностью ятрогенных состояний в акушерстве являются возникновение рисков как для беременной, так и для плода/новорожденного. Так, к ятрогенным рискам относят ЭКО и более частое использование кесарева сечения для родоразрешения, которые связаны с высокой частотой предлежания, приращения плаценты, аномальных форм плаценты и оболочечного прикрепления пуповины [4]. Ятрогенные преждевременные роды имеют потенциальные неблагоприятные неонатальные последствия: поздние недоношенные дети подвержены риску значительной респираторной заболеваемости. К новым осложнениям кесарева сечения относят внематочную беременность в рубце [5].

Цель исследования. Изучить причины ятрогенной патологии при материнской смертности в Новосибирской области за период 1994 – 2024 гг..

Материалы и методы. Нами проанализировано 85 историй родов и протоколов патологоанатомического вскрытия в случаях материнской смерти за период с 1994 г. по 2025 г., произошедшие в Новосибирской области, разделенных на две группы: 1-я группа — первоначальная причина смерти, связанная с акушерской патологией (прямые причины); 2-я группа – косвенные причины. Для рассмотрения динамики нозологической структуры материнской смертности все случаи были распределены по 5-летиям

Результаты исследования. Во все периоды наблюдения преобладала МС с ведущей первоначальной причиной, связанной с осложнениями беременности и родов (прямые причины) – 70,6%. Средний возраст женщин во все периоды наблюдения был одинаковым (табл.).

Таблица. Динамика первоначальных причин материнской смертности в Новосибирской области за 1994 – 2024 гг.

Периоды наблюдения (годы)	Количество случаев	Средний возраст женщин (лет)	Первоначальные причины материнской смертности	
			Акушерские (прямые)	Косвенные (непрямые)
1994-1998	18 (24%)	28,7 ± 6,2	72,2% (n=13)	27,8% (n=5)
1999-2003	14 (18,7%)	28,7 ± 8,5	78,6% (n=11)	21,4% (n=3)
2004-2008	4 (5,3%)	26,2 ± 6,9	100% (n=4)	-
2009-2013	11 (14,7%)	28,9 ± 9,0	63,6% (n=7)	36,4% (n=4)
2014-2018	18 (24%)	29,6 ± 7,0	72,2% (n=13)	27,8% (n=5)
2019-2024	20 (23,5%)	31,2±3,62	60% (n=12)	40% (n=8)
Итого	**85**	**29,2±2,9**	**70,6% (n=60)**	**29,4% (n=25)**

Ведущей первоначальной причиной материнской смертности стали в первое пятилетие (1994 – 1998 гг) преэклампсия, включая HELLP-синдром, экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ) и ятрогенная патология (в том числе, анафилактический шок). В последние 5-летия (2014 – 2018 гг. и 2019 – 2025 гг.) ведущие позиции сохраняли ЭГЗ, которые составили 5 наблюдений (27,8%) и 5 наблюдение (50%), соответственно, на 2-м месте акушерская тромбоэмболия легочной артерии, обусловленная преимущественно тромбозом глубоких вен нижней конечности, вен малого таза, маточных вен – 5 наблюдений (27,8%) и 3 наблюдения (60%), соответственно. Третье место принадлежало преждевременной отслойке плаценты — 3 случая (12,5%).

В структуре материнской смерти ятрогенная патология как первоначальная причина смерти представлена 3 наблюдениями анафилактического шока (3,52%); как осложнение основного заболевания — 4 наблюдения (4,71%):

1. Травма мочевого пузыря — 1 наблюдение;
2. Дефект бедренной артерии при катетеризации — 1 наблюдение;
3. Осложнения при катетеризации подключичных вен (гемоторакс, пневмоторакс) — 2 наблюдения

Выводы.

1. Ведущими заболеваниями в нозологической структуре МС в Новосибирской области в последнее десятилетие являются ЭГЗ, акушерская ТЭЛА и преждевременная отслойка плаценты.
2. Основными ятрогенными состояниями явились анафилактический шок и осложнения катетеризации.

Литература

1. *Надеев А.П., Жукова В.А. Патологическая анатомия акушерских заболеваний. М.: Практическая медицина, 2024 – 212с.*
2. *Hoyert DL. Maternal mortality rates in the United States, 2021. NCHS Health E-Stats. 2023.*
3. *Тимофеев, И.В. Патология лечения / И.В. Тимофеев. – СПб.: Северо-Запад, 1999. – 656 с.*
4. *Jauniaux E, Moffett A, Burton GJ. Placental Implantation Disorders. Obstet Gynecol Clin North Am. 2020 M;47(1):117-132.*
5. *Damiani GR, Vimercati A, DI Gennaro D, Vitagliano A, Giampaolino P, Malvasi A, Perrone AM, Pellegrino A, Dellino M, Cicinelli E. Cesarean scar pregnancy: a practical overview and our series of combined double step procedure management. Minerva Obstet Gynecol. 2024;76(5):416-422.*

Надеев А.П., Кошлич К.А., Перова О.В., Шаклеин А.В.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И В УСЛОВИЯХ ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

Актуальность. Послед играет ключевую роль в развитии плода, выполняя защитную функцию, в том числе противоинфекционную, и предотвращая внутриутробное инфицирование плода [1].

Инфекционное поражение последа может быть вызвано бактериями, грибами, а также вирусами. Среди наиболее частых причин развития осложнений у беременных и новорожденных лидирующую позицию среди патогенов занимает комплекс TORCH-инфекции, среди которых значимой является группа герпесвирусов: вирус Эпштейна-Барр (тип 4), цитомегаловирус (тип 5), а также вирус герпеса человека 8 типа. На ранних сроках (I триместр) инфицирование приводит к выкидышам, а на II и III триместре, как правило, к формированию пороков развития или мертворождению [2]. Послед, выступая барьером между плодом и возбудителем, происходит, в первую очередь, подвергается повреждению с последующей ее дисфункцией. Вирусная и бактериальная инфекция может протекать латентно, создавая картину благополучного развития беременности, но в раннем детском периоде манифестировать в виде клинических проявлений [3, 4]. Для матери инфекционный процесс может перейти в эндометрит после родов, что создает риски материнской смерти. Однако реализация инфекционного процесса зависит от совокупности факторов, к которым относятся: биологические свойства возбудителя, состояние иммунитета, а также адаптивные возможности со стороны плода и последа [1].

Целью исследования явилось верификация вирусных (ВГЧ-8, ВЭБ, ВГС, ЦМВ, ВГБ) и бактериальных патогенов и патоморфологическое изучение плацент, полученных от родильниц с доношенной беременностью и отсутствием осложнений во время беременности.

Материалы и методы. Исследованы 354 последа за 2023 г., полученных в родильном доме ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск). Все последы получены от родильниц с доношенной беременностью без осложнений в процессе беременности.

Возраст беременных женщин составил 29,29±0,67 лет, срок гестации — 39,15±0,14 недель (min — 37 недель, max — 41 неделя), средняя масса новорожденного — 3405,58±54,44 г. (min — 2570 г, max — 5100 г.).

Идентификацию вирусов проводили иммуногистохимическим исследованием на несколько типов герпесвируса: вирус Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8, EBV, CMV); а также вирус гепатита В (HBsAg). Выделение и идентификацию бактериальных возбудителей проводили классическим бактериологическим методом. Последы с положительными результатами бактериологического посева изучались микроскопически: оценивались наличие и локализация воспалительных изменений в плаценте, плодных оболочках и пуповине.

Результаты. Отрицательные результаты бактериологического исследования последа были получены в 265 случаях из 354 наблюдений (74,9%). В 89 наблюдениях (25,1%) были получены положительные результаты бактериологического исследования. В ходе бактериологического исследования была выявлена следующая структура бактериальной микрофлоры. Преобладающими видами являлись Escherichia coli (47,2 %) и Enterococcus faecalis (40,45 %). Доля Staphylococcus epidermidis составила 19,1 %. Реже встречались Klebsiella pneumoniae и Streptococcus agalactiae (по 7,87 %), а также Staphylococcus aureus (2,25 %). Прочие микроорганизмы (Candida albicans, Acinetobacter baumannii, Proteus vulgaris, Stenotrophomonas maltophilia, Enterobacter aerogenes) были выделены в единичных случаях — по 1,12 %.

Результаты иммуногистохимического исследования для выявления вирусной инфекции (ВГЧ-8, ВЭБ, ВГС, ЦМВ, ВГБ) дали отрицательные результаты во всех наблюдениях.

При микроскопическом исследовании в 22,6% случаев в плодных оболочках наблюдали признаки серозного и гнойного мембранита (амниохориодецидуита), что указывало на восходящий путь инфицирования последа. При этом наличие плацентита, интервиллузита (19,36%) и гнойного фуникулита (6,45%) свидетельствовали о преимущественно гематогенном (трансплацентарном) или смешанном пути проникновения инфекции. Подобный характер воспаления сопряжён с высоким риском внутриутробного инфицирования плода и его манифестации в инфекционный процесс.

При хроническом воспалении преобладало поражение базальной пластины (45,2%) и плодных оболочек (38,3%), что проявлялось в виде продуктивного париетального хориодецидуита и базального децидуита. Кроме того, в патологический процесс часто вовлекались ворсины хориона (виллузит) с исходом в склероз.

Ситуация, когда при наличии бактерий в плаценте не наблюдается воспаления, может быть связана с латентным состоянием (персистенцией) инфекции. Важную роль здесь играет базальная пластинка плаценты: являясь ключевым звеном противоинфекционной защиты (децидуальные NK-клетки, макрофаги и Т-лимфоциты), она может служить одновременно и резервуаром для микроорганизмов и в дальнейшем стать причиной внутриутробного инфицирования плода [5].

Выводы.

1. Результаты бактериологического исследования последов при доношенной беременности были положительными в 25,1% случаев. Возбудители вирусных инфекций — вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 8 типа; вирус гепатита В – не обнаруживали.

2. Микробиота плацент при доношенной беременности отличалась большим видовым разнообразием микроорганизмов (11 видов), включала неспецифическую как условно-патогенную, так и патогенную бактериальную и грибковую микрофлору, и их ассоциации. Идентифицированные микроорганизмы обнаруживали как при наличии воспалительных изменений в последе, так и при их отсутствии.

3. Основным патологическим процессом в последе при доношенной беременности с положительном результатом бактериологического исследования является острое и хроническое воспаление, выявленные в 69,7% случаев.

Литература

1. *Надеев А.П., Шкурупий В.А., Маринкин И.О. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии. – Новосибирск, Наука, 2014. – 244с.*
2. *Creisher PS, Klein SL. Pathogenesis of viral infections during pregnancy. Clin Microbiol Rev. 2024 Jun 13;37(2):e0007323. doi: 10.1128/cmr.00073-23.*
3. *Dionne-Odom J, Cozzi GD, Franco RA, Njei B, Tita ATN. Treatment and prevention of viral hepatitis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2022 Mar;226(3):335-346. doi: 10.1016/j.ajog.2021.09.002.*
4. *Singh S, Maheshwari A, Boppana S. CMV-induced Hearing Loss. Newborn (Clarksville). 2023 Oct-Dec;2(4):249-262. doi: 10.5005/jp-journals-11002-0081.*
5. *Stout M.J., Conlon B., Landeau M., Lee I., Bowe C., Zhao Q., Roehl K.A., Nelson D.M., Macones G.A., Mysorekar I.U.. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. Am J Obstet Gynecol. 2013; 208(3):226. e1-7. https://doi.org/ 10.1016/j.ajog.2013.01.018.*

Низяева Н.В.

ПЛАЦЕНТА КАК БИОРЕСУРС: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ РАБОТЫ С МАТЕРИАЛОМ

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

Целью исследования был анализ факторов, влияющих на морфофункциональные показатели последа, и разработка алгоритма взятия и хранения образцов плаценты, пуповины и оболочек для морфологического и молекулярно-биологических и культуральных исследований.

Нами обобщены и систематизированы сведения о методах исследования образцов ткани — гистологическом, иммуногистохимическом, ультраструктурном, молекулярно-биологическом и молекулярно-генетическом. Особое внимание уделено влиянию гипоксии и инфекционных факторов на структуры плаценты. Установлено, что выбор методики взятия и хранения образцов в первую очередь определяется задачами исследования. Представлены методические рекомендации по взятию, фиксации и хранению образцов последа с учётом: цели и задач исследования, вида исследования, наличия макроскопических изменений, способа родоразрешения. Определено оптимальное время взятия материала (плаценты, плодных оболочек, пупочного канатика) для морфологических и молекулярно-биологических исследований при самопроизвольных и оперативных родах: для рутинного морфологического исследования пригоден материал, хранящийся в холодильнике до двух суток; для большинства молекулярно-биологических исследований, электронной микроскопии материал необходимо взять сразу после родов [1,2].

Подчёркнута необходимость параллельного морфологического исследования участка ткани, отобранного для молекулярно-биологического анализа, что позволяет получить объективную характеристику образца и верифицировать выявленные изменения. Для успешного получения полноценной культуры мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) необходимо: соблюдать ряд специальных методических приёмов, проводить комплексную морфологическую оценку биоматериала — как макроскопическую, так и микроскопическую — ворсин хориона, пуповины и ткани плаценты. Отмечено, в образцах, полученных от плацент с патогистологическими изменениями, выход клеток крайне низкий, количество клеток недостаточное для последующего пассирования или проведения каких-либо экспериментов, в некоторых образцах клетки ворсин хориона были морфологически изменены, увеличены в размерах, с отсутствием пролиферация, дальнейшее культивирование было невозможным, что не позволяло оценить пролиферацию и фенотип клеточной культуры. В образцах плаценты, полученных от женщин старше 35 лет, а также с наличием акушерской патологии и врожденными аномалиями плода, выход клеток также был низок, особенно для клеток ворсин хориона, что, по-видимому, обусловлено фиброзом стромы ворсин.

Процесс отбора и подготовки образцов включает два последовательных этапа.

Предварительный отбор. На этом этапе на основании данных анамнеза беременной, динамики развития родов и результатов осмотра новорождённого исключаются случаи с наличием генитальной и экстрагенитальной патологии и врожденные аномалии плода.

Взятие образцов. На втором этапе осуществляется забор образцов пуповины, амниона и ткани плаценты с соблюдением специальных правил и приёмов. Обязательным условием для дальнейшего культивирования ММСК является проведение гистологического контроля состояния структур плаценты, отобранных для этой цели. Даны рекомендации по сбору коллекций биологического материала и созданию биобанка, где образцы должны быть разделены по диагнозу, виду биопробы (ткань, кровь, культура клеток, ДНК) и месту (условиям) хранения. Такая систематизация повышает достоверность и эффективность молекулярно-генетических исследований [3].

Литература

1. *Низяева Н.В., Сухачёва Т.В., Куликова Г.В., Наговицына М.Н., Кан Н.Е., Баев О.Р., Павлович С.В., Серов Р.А., Щёголев А.И., Полтавцева Р.А. Морфологические особенности мезенхимальных клеток стромы ворсин хориона. Вестник РАМН// 2017;72(1):76–83. doi: 10.15690/vramn767.*
2. *Низяева Н.В., Волкова Ю.С., Муллабаева С.М., Щеголев А.И. Методические основы изучения ткани плаценты и оптимизация режимов предподготовки материала. Акушерство и гинекология // 2014. №8 С.10-18.*
3. *Burton G.J., Sebire N.J., Myatt L., Tannetta D., Wang Y.L.,Sadovsky Y., Staff A.C., Redman C.W. Optimising sample collection for placental research // Placenta. 2014. Vol. 35, N 1. P. 9-22.*

Низяева Н.В.[1], Куликов И.А.[2], Сухачева Т.В.[1], Фокина Т.В[1], Милютина Е.Р.[2], Белоусова Т.Н.[2]

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПРИНЦИПЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ АНОМАЛЬНОМ ПРИКРЕПЛЕНИИ ПЛАЦЕНТЫ

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

[2]ГБУЗ МО Видновский перинатальный центр, Видное

Placenta accreta spectrum (PAS), – осложнение беременности, связанное с её аномальным прикреплением к стенке матки, при котором плацента не отделяется самопроизвольно после родов, что может приводить к перинатальным осложнениям, массивной кровопотере и материнской смертности. Последние десятилетия частота PAS резко возросла и достигая уже 1 случай на 500 родов [1–3], что связывают с увеличением частоты операций на матке и числа кесарева сечения [1–3].

Цель исследования. Провести сравнительную морфологическую характеристику маточно-плацентарной области при аномальном прикреплении плаценты (АИП) – плотном прикреплении, врастании и прорастании плаценты.

Материалы и методы. В исследование включено 79 на сроке от 33 до 38 недель гестации пациенток с атипичной плацентацией, а также группы сравнения –24 женщины, подвергнутые оперативному родоразрешению, у которых интраоперационно были получены фрагменты миометрия маточно-плацентарной области (МПО), без признаков АИП, подвергнутые оперативному родоразрешению.

Выполнено гистологическое исследование образцов маточно-плацентарной области с окрашиванием гематоксилином и эозином, метиленовым синим, окрашивание по Маллори, а также проведено иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к маркеру клеток трофобласта – цитокератину 8 (мышиные, моноклональные, cat# DB098-RTU, DBBiotech, Košice, Slovakia), (маркеру децидуальных клеток), (IGFBP-1), а также маркеру гладко-мышечных клеток — (SMA-a) (RTU, Прайм Биомед, Россия). Статистическая обработка данных с учётом характера распределения проводилась параметрическими (t-критерий Стьюдента) и непараметрическими (U-критерий Манн-Уитни) методами с критическим значением $p<0.05$.

Результаты исследования. Плотное прикрепление плаценты (pl. accreta) было определено у 25,5 %, врастание плаценты (pl. increta) – у 63,9 %, прорастание плаценты (pl. percreta) – у 10,6 % пациенток. У всех пациенток основной группы децидуальная оболочка полностью или частично отсутствовала в зоне аномальной плацентации или была замещена неравномерным слоем плодного фибриноида. При pl. increta (n = 26) ворсины плаценты проникали в толщу миометрия неравномерно, в виде «языков» или «бухт», окаймлённых плодным фибриноидом, и часто располагались межмышечно. Случаи с прорастанием ворсин до серозной оболочки рассматривали как pl. percreta (n = 5). При глубоких вариантах врастания (pl. increta и pl. percreta) ворсины визуализировались в просвете сосудов, наблюдалось истончение нижнего маточного сегмента с присутствием перерастянутых мышечных пучков и фиброзными спайками с задней стенки мочевого пузыря. Обнаружены зоны некрозов миометрия: у 2 (16,7%) из 12 женщин с pl. accreta, у 26 (86,7 %) из 30 женщин с pl. increta и в 5 (100 %) случаях при pl. percreta. Кроме того, в указанных зонах отложения коагулятов белков плазмы сохранялись клетки цитотрофобласта, хорошо визуализирующихся при окрашивании цитокератина 8.

Участки асептических некрозов с наличием крупных депозитов фибриноида, замещающих мышечные пучки миометрия в группе сравнения отсутствовали. Таким образом, при PAS нами обнаружены крупные зоны асептические некроза миометрия, ассоциированные с глубиной и площадью врастания ворсин плаценты.

Кроме того, ввиду полиморфных изменений МПО для полноценного анализа гистологического материала в пределах одного наблюдения при PAS необходимо оценивать желательно 10 фрагментов (но не менее 7 фрагментов). Учитывая сочетания в одном наблюдении бухт миометрия разной глубины, диагноз предлагается ставить не по максимальным, а по преобладающему типу изменений. Предлагаем считать русскоязычным эквивалентом pl. accreta приращение плаценты (не более 25% от толщины миометрия), при невозможности интраоперационного отделения миометрия. При pl. increta следует принимать во внимание наличие не менее 3 бухт глубиной от одной трети миометрия до серозной оболочки в 10 полях зрения при увеличении x100. Следует фиксировать наличие или отсутствие вторичных изменений фиброзных спаек и сращений с задней стенкой мочевого пузыря и другими органами, а также степень истончения маточного сегмента. Для уточнения глубины врастания следует использовать иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к цитокератину 8 (маркеру клеток цитотрофобласта) и ПАМГ (IGFBP-1) (маркер децидуальных клеток). Наличие зон некроза и некробиоза миометрия со множественными якорными ворсинами с выраженными дистрофическими изменениями, замурованных в фибриноид («ворсины-тени»), и остатками цитотрофобласта, с положительным окрашиванием цитокератина 8 считать специфическими признаками при pl. increta и pl. percreta. Хотя по нашему мнению, pl. percreta является преимущественно клиническим диагнозом и морфоло-

гически представляет собой зоны перерастяжения мышечных волокон МПО или наличие спаек с окружающими органами малого таза. механическое нарушение и разобщение сосудистых ветвей при кесаревых сечениях и операциях на матке, нарушение сосудов децидуальной пластинки, по которым должны двигаться клетки инвазивного трофобласта, ввиду отсутствия направляющей «канвы» в виде децидуальной пластинки. Клетки начинают «бесконтрольно» и хаотично заселять миометрий, повреждая его, что в всю очередь снижает механическую прочность стенки матки, приводя к истончению и перерастяжению маточного сегмента и микронадрывам мышечных волокон [4].

Заключение. Таким образом, патоморфологу для постановки диагноза PAS помимо морфологических изменений следует принимать во внимание данные клинических и инструментальных методов исследования (УЗИ, МРТ), а также интраоперационную картину.

Литература

1. *Morlando M., Sarno L., Napolitano R., Capone A., Tessitore G., Maruotti G., et al. Placenta accreta: Incidence and risk factors in an area with a particularly high rate of cesarean section // Acta Obstet Gynecol Scand. 2013; 92(4):457-460. https://doi.org/10.1111/aogs.12080.*
2. *Brennan K. Placental pathology: A review of placenta previa, placental abruption and placenta accreta // Update Anaest. 2019; 34: 51-55. https://doi.org/10.1029/WFSA-D-18-00010.*
3. *Jauniaux E., Chantraine F., Silver R.M., Langhoff-Roos J. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology // Int J Gynaecol Obstet. 2018;140(3):265-273. https://doi.org/10.1002/ijgo.12407.*
4. *Kulikov I.A., Nizyaeva N.V., Sukhacheva T.V., Serov R.A., Tikhonova N.B. et al. Comparative morphological characteristics of the uteroplacental area in abnormal placentation // Acta Biomedica Scientifica. 2023;8 (4):68-79. https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.4.8.*

П

Паньшин Н.Г., Дербенцева С.В., Мендель Д.А., Тарасенко Д.О.

СОВРЕМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ В ПРЕПОДАВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград

Введение. Обучение патологической анатомии сегодня невозможно без современных инструментов, диктуемых ФГОС с его ориентацией на практические навыки, увеличенный объем самостоятельных занятий и научной работы. Цифровые атласы, мобильные приложения для дистанционной оценки параметров, профессиональные базы данных прочно вошли в медицину, но их внедрение в образование сопровождается как плюсами, так и минусами. Исследование посвящено анализу этих инструментов и их роли в подготовке врача, готового к оперативной диагностике и телемедицинским консультациям в любом регионе [1, 2].

Материалы и методы. Исследование осуществлялось путём изучения данных из отечественных и зарубежных источников, таких как PubMed, Elibrary.

Результаты и обсуждение. Анализ литературы позволил выделить основные группы цифровых инструментов, используемых в преподавании патологической анатомии. Ключевое место среди них занимает виртуальная микроскопия и цифровые атласы, обеспечивающие доступ к высококачественным цифровым изображениям гистологических препаратов. Их использование позволяет стандартизировать учебный материал, обеспечить возможность многократного повторения и существенно повысить доступность обучения. По данным ряда исследований, внедрение виртуальных микроскопов сопровождается улучшением результатов тестирования студентов в среднем на 10–20% по сравнению с традиционными методами обучения [3].

Не менее значимую роль играют электронные образовательные ресурсы и мобильные приложения, которые обеспечивают непрерывность образовательного процесса и расширяют возможности самостоятельной работы обучающихся. Их применение способствует повышению вовлечённости студентов, развитию навыков самоконтроля и более эффективному усвоению теоретического материала.

Важным направлением является геймификация образовательного процесса. Использование игровых технологий, таких как квизы и интерактивные кейсы, демонстрирует положительное влияние на мотивацию студентов, сопровождается ростом их активности и способствует повышению скорости принятия решений при решении клинически ориентированных задач.

Перспективным направлением развития образовательных технологий являются адаптивные системы обучения [4]. Данные платформы позволяют формировать индивидуальные образовательные траектории на основе анализа успеваемости студента, что обеспечивает более точечное устранение пробелов в знаниях и способствует развитию клинического мышления.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности цифровых инструментов в преподавании патологической анатомии. Их внедрение способствует формированию ключевых профессиональных компетенций, включая морфологическую диагностику, интерпретацию патологических изменений и развитие клинико-анатомического мышления. Вместе с тем выявлены существенные ограничения. Во-первых, цифровизация сопровождается снижением уровня мануальных навыков, в частности работы с традиционным микроскопом и макропрепаратами. Во-вторых, наблюдаются методические трудности, связанные с недостаточной подготовкой преподавателей к использованию IT-технологий. В-третьих, существует риск фрагментарного усвоения знаний при избыточной ориентации на тестовые и интерактивные формы контроля. В этой связи наиболее обоснованной представляется гибридная модель обучения, сочетающая классические морфологические методы, цифровые образовательные технологии и клинически ориентированные задания, поскольку именно такой подход позволяет компенсировать недостатки каждого из них и обеспечивает формирование комплексных профессиональных навыков [4, 5].

Заключение. Интеграция цифровых инструментов в курс патологической анатомии – объективная необходимость. Преодолевая неизбежные IT-сложности, только так мы можем сформировать устойчивые практические навыки и вовлечь студента в научный поиск. Результат – грамотный врач, что делает медицинскую помощь доступной и качественной.

Литература

1. *Меньщикова Н.В., Барабаш Р.А., Макаров И.Ю. Использование технических средств визуализации в методике преподавания патологической анатомии // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. – С. 50–55.*
2. *Черданцева Т.М., Шеломенцев В.В., Небываев И.Ю. Практический опыт применения квиз-игры в преподавании патологической анатомии в медицинском вузе // Медицинское образование и профессиональное развитие. – 2024. – Т. 15, № 4. – С. 81–88.*

3. *Sheremeta R.O. Modernization of teaching pathological anatomy in the context of medical education reform // Наукові інновації та передові технології. – 2025. – № 2 (42). – С. 1147–1156.*

4. *Рубникович С.П., Руденок В.В., Трушель Н.А., Пасюк А.А., Шестакович Е.Н. Инновационные образовательные технологии на морфологических кафедрах БГМУ // Инновационные технологии в образовательном процессе морфологических дисциплин: сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф. (Минск, 3 окт. 2025 г.). – Минск, 2025. – Ч. 1. – С. 165–167.*

5. *Шабалева М.А., Кравцова И.Л., Солодова Е.К. Анализ форм использования электронных образовательных ресурсов при обучении студентов морфологическим дисциплинам // Непрерывное профессиональное медицинское образование и аттестация медицинских работников: сб. науч. тез. IV Респ. науч.-практ. конф. (Минск, 3–4 окт. 2024 г.). – Гомель: ГомГМУ, 2024. – С. 88–91.*

Пашовкина О.В., Кобесова И.Д., Москвина Л.В.

НЕЗИДИОБЛАСТОЗ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ, Москва.

Незидиобластоз – это редко встречающаяся патология, затрагивающая инсулинпродуцирующие клетки поджелудочной железы, проявляющаяся гипертрофией и гиперплазией β-клеток островков Лангерганса, а также клеток, диффузно расположенных в строме железы [1].

Впервые этот термин был использован для описания гипогликемических состояний у новорожденных и младенцев с гипогликемией неясной этиологии, но впоследствии стал употребляться и для описания сходных патологических изменений в поджелудочной железе взрослых людей [1, 2].

В то время как у детей незидиобластоз проявляется тяжелыми персистирующими гипогликемическими состояниями, у взрослых подобные морфологические изменения иногда протекают бессимптомно и выявляются в качестве случайных находок при аутопсии или прижизненном патолого-анатомическом исследовании удаленной части поджелудочной железы [3].

В нашей практике незидиобластоз выявлен у пациента 63 лет. Для прижизненного патолого-анатомического исследования был доставлен фрагмент поджелудочной железы и добавочная долька селезенки. Тело и хвост поджелудочной железы размерами 4,5х4,0 х1,7 см, с прилежащей жировой клетчаткой. При пальпации железа была однородной консистенции. На серийных разрезах ткань с умеренным липоматозом, светло-серого цвета. Чётких узловых образований на серийных срезах не обнаружено. Для морфологического исследования материал был взят тотально. При микроскопическом исследовании во всех фрагментах железы выявлены умеренный междольковый фиброз, липоматоз. Экзокринная ткань (ацинарные структуры) без особенностей. Количество островков Лангерганса резко увеличено, они крупные, с повышенной клеточностью, различных размера и формы, некоторые из них расположены на периферии долек или в междольковой строме. Часть островков состоит из плотно упакованных широких трабекул. Также отмечалось наличие тубуло-островковых комплексов и большое количество эндокринных клеток, как разрозненных, так и в виде мелких групп, хаотично расположенных в паренхиме железы. Отмечались изменения В-клеток – их гиперплазия и увеличение размеров ядер. Для подтверждения диагноза было выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к синаптофизину и хромогранину, которое подтвердило гипертрофию и гиперплазию β-клеток островков Лангерганса (рис. 1).

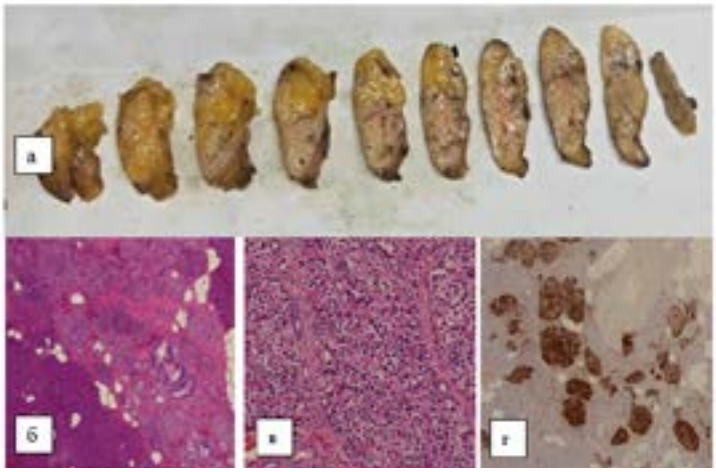


Рисунок 1. Макроскопическое и микроскопическое проявление незидиобластоза. а – серийные срезы удаленной части поджелудочной железы; б – увеличение количества островков Лангерганса в междольковой строме. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40; в – гиперплазия островков Лангерганса. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; г – увеличение количества и размеров островков Лангерганса, появление отдельных нейро-

эндокринных клеток в паренхиме, положительная реакция с антителами к хромогранину, ув. 100.

Заключение. Незидиобластоз у взрослых до настоящего времени остается малоизученным состоянием. Достоверно неизвестны ни его частота, ни этиология. Отмечено, что причиной могут быть ранее выполненные операции шунтирования желудка, паранеопластический синдром и хронические панкреатиты [3]. Диагностика этого заболевания в отсутствие гипергликемии также затруднительна; традиционных методов лучевой и лабораторной диагностики может быть недостаточно и в обязательном порядке требуется морфологическое и иммуногистохимическое исследование с большим количеством серийных срезов и взятых фрагментов поджелудочной железы.

Литература

1. *Кригер А.Г., Смирнов А.В., Калинин Д.В. и др. Незидиобластоз (диагностика и хирургическое лечение). Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015;(10):16-29.*
2. *Румянцев П.О., Абросимов А.Ю., Тертычный А.С., Селиванова Л.С., Слащук К.Ю. Медиастинальная тератома с эмбриональной тканью поджелудочной железы, незидиобластозом и очаговой гиперплазией нейроэндокринных клеток. Наблюдение из практики. Проблемы Эндокринологии. 2017;63(5):325-328.*
3. *Diffuse, Adult-Onset Nesidioblastosis/Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome (NIPHS): Review of the Literature of a Rare Cause of Hyperinsulinemic Hypoglycemia. Dieterle MP, Husari A, Prozmann SN, Wiethoff H, Stenzinger A, Röhrich M, Pfeiffer U, Kießling WR, Engel H, Sourij H, Steinberg T, Tomakidi P, Kopf S, Szendroedi J. Biomedicines. 2023 Jun 16;11(6):1732.*

Пономарев А.Б.[1], Акуоко С.О.[1], Зарубин Е.А.[2], Жарков Н.В.[1], Коган Е.А.[1]

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV2 И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПАЦИЕНТОВ, УМЕРШИХ ОТ COVID-19

[1] Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

[2]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ, Москва

Повреждение почек при COVID-19 является независимым предиктором смертности, однако взаимосвязь между острым тубулярным повреждением (ОТП), тромботической микроангиопатией и персистенцией вирусных белков SARS-CoV-2 в клетках нефрона остается недостаточно изученной.

Цель исследования. Охарактеризовать спектр морфологических изменений и распределение спайкового (S) и нуклеокапсидного (N) белков SARS-CoV-2 в почках умерших от COVID-19.

Материалы и методы исследования. При аутопсии умерших от COVID-19 проводили взятие фрагментов почек для последующего патогистологического и иммуногистохимического исследований. Всего исследовали фрагменты почек от 109 пациентов (средний возраст 70,4±13,7 лет; 54,1% женщин). У пациентов умерших от COVID-19 были выявлены коморбидные заболевания, такие как: сахарный диабет II типа, гипертоническая болезнь, атеросклеротический нефросклероз, хронический пиелонефрит. Взятые фрагменты почек фиксировали в 10% забуференном формалине, изготавливали серийные парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также на фибрин по Маллори по стандартизированным методикам. В 48 наблюдениях (44%) была проведена иммуногистохимическая реакция с использованием моноклональных антител к N и S-белкам SARS-Cov-2 (COVID-19). Экспрессию белков S и N оценивали полуколичественно (в баллах от 0 до 3) в эпителии канальцев, клетках клубочков и интерстиция. При исследовании срезов, окрашенных гистологическими методами, полуколичественно оценивали степень ОТП, процент глобального гломерулосклероза (ГС%), площадь интерстициального фиброза (ИФ%) и интерстициального воспаления, выявляли артериолярный гиалиноз, тромботическую микроангиопатию. Статистический анализ включал U-тест Манна–Уитни, тест Крускала–Уоллиса, корреляцию Спирмена и множественную регрессию.

Результаты исследования. Тяжелая форма ОТП (некротический нефроз) была обнаружена в 67,0% наблюдений. У больных гипертонической болезнью выявили изменения, характерные для артериолосклеротического нефросклероза. У пациентов с сахарным диабетом II типа наиболее частым изменением почек была диффузная форма диабетического гломерулосклероза. У части пациентов были выявлены изменения, характерные для хронического пиелонефрита в фазе латентного воспаления, и атеросклеротического нефросклероза. Характер иммуногистохимического окрашивания S-белка и N-белка SARS-CoV-2 преимущественно гранулярный цитоплазматический, в единичных клетках определялось ядерное окрашивание. Окрашивание S-белка определялось более отчетливо и ярко. Наиболее часто вирусные белки обнаруживались в нефроцитах проксимальных канальцев почек, гораздо реже в подоцитах, нефротелии (париетальных клетках капсулы Боумена-Шумлянского), отдельных клетках интерстиция. Различие в интенсивности окрашивания S-белка и N-белка были зна-

чимыми для обоих белков (тест Фридмана, p<0,001); при этом в проксимальных канальцах показатели были значительно выше, чем в клубочках почек и почечном интерстиции (критерий Уилкоксона, p<0,0001). Композитный тубулярный индекс вирусной нагрузки (среднее значение экспрессии S и N-белков в тубулярном эпителии) положительно коррелировал с ИФ (ρ=0,31, p=0,029). Гломерулярная локализация N-белка коррелировала с ГС (ρ=0,36, p=0,011) и ИФ (ρ=0,30, p=0,040). Не было обнаружено никакой связи между ОТП и экспрессией белков вируса в почках.

Обсуждение результатов исследования. Результаты анализа морфологических изменений почек умерших от COVID-19 подтвердили значение фоновых предшествующих изменений нефрона в танатогенезе. У пациентов с выраженным ГС и ИФ выявили достоверную связь с локализацией вируса в эпителии канальцев и почечных клубочках. Полученные результаты иммуногистохимического исследования белков вируса COVID-19 подтвердили прямой тропизм SARS CoV 2 к эпителию почечных канальцев [1, 2]. Персистенция N-белка вируса в канальцах может отражать накопление антигена, запускающего профибротические каскады, а не продолжающуюся репликацию [3, 4]. Отсутствие корреляции между ОТП и локализацией белков вируса COVID-19 в нашей когорте умерших пациентов, вероятно, указывает на мизерное участие вируса в патогенезе ОТП.

Заключение. Патоморфологическое исследование почек умерших пациентов от COVID-19 позволило выявить как выраженные признаки ГС и ИФ, так и ОТП, что подтвердило большое значение коморбидной патологии в танатогенезе при SARS CoV 2.

Литература

1. *Su H, Yang M, Wan C, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Nat Commun. 2021;12:2506. doi:10.1038/s41467-021-22781-1*
2. *Grootemaat AE, Wiersma N, van der Niet S, et al. Nucleocapsid protein accumulates in renal tubular epithelium of a postCOVID19 patient. Microbiol Spectr. 2023;11(6):e0000023. doi:10.1128/spectrum.00000-23*
3. *Jansen J, Reimer KC, Nagai JS, et al. SARSCoV2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. Cell Stem Cell. 2022;29(2):217231.e8. doi:10.1016/j.stem.2021.12.010*
4. *Sharma A, et al. Case Report of a Young Adult with Fatal COVID19 and Abundant SARSCoV2 Nucleocapsid Protein and Lipofuscin Accumulation in Tissues. Heliyon. 2024;10(1):e23485. doi: 0.1016/j.heliyon. 2023.e23485*

Петров С.В., Хафизова Р.Р.

EBV-ПОЗИТИВНАЯ ДИФФУЗНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА: МОРФОЛОГИЯ, ИММУНОГИСТОХИМИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ЛОВУШКИ

Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Татарстана, Казанский государственный медицинский университет, Казань

EBV-позитивная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДБКЛ) представляет собой агрессивное лимфопролиферативное заболевание, развитие которого тесно связано с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр и нарушением иммунного надзора. Согласно современной классификации ВОЗ, это самостоятельная нозологическая единица; при этом, хотя она наиболее типична для людей пожилого возраста, применение строгого возрастного порога в качестве критерия диагноза в настоящее время признается нецелесообразным. Заболевание имеет схожие клинико-морфологические и генетические черты у пациентов разных возрастных групп, что требует настороженности патологов вне зависимости от возраста пациента.

Морфологическая картина данной лимфомы отличается широким спектром и традиционно подразделяется на мономорфный и полиморфный типы. Полиморфный вариант характеризуется выраженной реактивной клеточной инфильтрацией и наличием крупных атипичных элементов, напоминающих клетки Ходжкина и Рид–Штернберга. Именно выраженная вариабельность архитектурного строения обуславливает главную диагностическую ловушку: при малом объеме биопсийного материала заболевание может ошибочно интерпретироваться как лимфома Ходжкина или реактивная лимфоидная пролиферация.

Для дифференциальной диагностики критически важна комплексная оценка иммуногистохимической панели. Опухолевые клетки обычно подтверждают свою В-клеточную природу коэкспрессией CD20, CD79a и PAX5, при этом часто наблюдается экспрессия маркера MUM1/IRF4 на фоне отрицательного CD10. Важной особенностью, усиливающей сходство с классической лимфомой Ходжкина, является частая экспрессия CD30. В связи с этим диагноз требует обязательной верификации с помощью метода гибридизации in situ (EBER-ISH), так как только подтверждение наличия вируса Эпштейна–Барр непосредственно в опухолевых клетках делает постановку диагноза правомочной.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение пациентки 86 лет, поступившей с жалобами на потливость и наличие уплотнения в левой подмышечной области (при пальпации лимфоузел до 4-5 см). По данным

ПЭТ-КТ была выявлена генерализованная лимфаденопатия с вовлечением лимфоузлов выше и ниже диафрагмы (SULmax до 24,76), а также спленомегалия с множественными солидными очагами (Deauville 5).

При патологоанатомическом исследовании биоптата рисунок лимфоузла был стерт на всем протяжении за счет смешанноклеточной лимфо-гистиоцитарной пролиферации (малые лимфоциты, плазматические клетки, гранулоциты и гистиоциты). На этом фоне определялись рассеянные атипичные клетки, морфологически подобные клеткам Ходжкина и Рид–Штернберга. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании данные клетки диффузно и ярко экспрессировали маркеры В-клеток (CD20, PAX5, BOB1, OCT2) наряду с CD30. При этом отмечалась лишь очаговая экспрессия CD15 и отсутствие экспрессии CD45.

Ключевым этапом диагностики, позволившим избежать ошибочной трактовки процесса как лимфомы Ходжкина, стало проведение гибридизации in situ (EBER-ISH). В более, чем 50% опухолевых клеток была выявлена интенсивная позитивная реакция, что позволило установить окончательный диагноз: EBV-позитивная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, полиморфный тип. Данный случай подтверждает, что верификация подобных опухолей требует комплексной оценки морфологии, расширенной ИГХ-панели и обязательного определения статуса вируса Эпштейна–Барр

Литература

1. *Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms // Leukemia. 2022. Vol. 36. P. 1720-1748.*
2. *Ok C.Y., Papathomas T.G., Medeiros L.J., Young K.H. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly // Blood. 2013. Vol. 122 (3). P. 328-340.*
3. *Ok C.Y., Li L., Xu-Monette Z.Y. et al. Clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular findings of young versus older patients with EBV+ DLBCL // Oncotarget. 2015. Vol. 6. P. 13934-13945.*
4. *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024.*

Полякова Л.В., Калашникова С.А.

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СОЧЕТАННОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград

Онкологические заболевания щитовидной железы (ЩЖ) составляют основную долю всех новообразований органов эндокринной системы [1]. Наибольшую трудность вызывает дооперационная диагностика узловых образований, которые нередко длительное время остаются под наблюдением и ведут к ошибочной тактике во время операции. Несмотря на комплексное обследование пациентов согласно стандартам оказания медицинской помощи, значимость соматической патологии, такой как патология печени/почек, сопровождающихся синдромом хронической эндогенной интоксикации, отводится на второй план и не вызывает онконастороженности у лечащего врача.

Целью настоящего исследования было определение степени риска новообразований щитовидной железы по данным аутопсийного материала у лиц с хронической печеночной недостаточностью.

Материалом для исследования послужили данные атуопсийного материала полученные от 40 лиц мужского пола зрелого возраста с наличием признаков хронической печеночной недостаточности (по данным истории болезни), морфологическими признаками развития жирового гепатоза или цирроза печени ткосикоалиментарного генеза. При этом, критериями исключения являлись аутоиммунные заболевания, патология органов эндокринной системы, включая ЩЖ, травмы в области шеи. Первый этап исследования включал скрининг пациентов в рамках стандартного патологоанатомического исследования с выявлением патологии ЩЖ при синдроме эндогенной интоксикации с использованием рутинного гистологического метода исследования с окраской гематоксилином и эозином. Из общей кагорты пациентов выделялись случаи с наличием узловых образований ЩЖ и последующим проведением иммуногистохимического метода исследования (ИГХ) с использованием стандартных маркеров пролиферации Ki-67, PHH3, а также тиреоидных факторов транскрипции TTF-1 и Pax8 в сочетании с определением экспрессии цитокератинов 7,8,18,19, которые могут определяться при различных злокачественных и доброкачественных новообразованиях ЩЖ.

По результатам проведенного исследования нами было установлено. что в одном случаях имел место не диагностированный папиллярный рак ЩЖ по типу микрокарциномы, в одном случае нами была выявлена фолликулярная аденома ЩЖ, в остальных случаях наблюдалось развитие тиреопатии. Гистологически ткань ЩЖ характеризовалась наличием узловых новообразований преимущественно в нижней части каждой

доли ЩЖ. Узловые образования имели смешанный тип строения с наличием фокусов пролиферации тироцитов. При сравнительном анализе экспрессии Ki-67 и PHH3, было выявлено. что митотический индекс Ki-67 наиболее высоким был в нижней части долей ЩЖ и составил 31,5, в то время как при PHH3 51,2. По сравнению с верхней частью долей, где митотический индекс Ki-67 составлял 6,3, а PHH3 — 3,7. При оценке экспрессии тиреоидспецифических факторов транскрипции TTF-1 и Pax8 было выявлено, что наибольшее количество иммунопозитиыных клеток наблюдалось в нижней части каждой из долей и составляло 26,3±0,5% и 25,1±0,3% соответственно ($p<0,05$). При сопоставлении даных ИГХ-исследования с гистоархитектоникой ЩЖ было выявлено, что выраженная экспрессия данных маркеров наблюдалось в участках формирования узловых образований микрофолликулярного типа строения и сопровождалась увеличением объемной доли экстрафолликулярного эпителия. Узловые образования которые имели преимущественно макрофолликулярный тип строения имели единичные иммунопозитивные клетки, которые появлялись в отдельных участках пролиферации фолликулярного эпителия. При оценке экспресии цитокератинов 7,8, 18,19 для оценки степени риска трансформации фокусов пролиферации тиоцитов было выявлено, что иммунопозитивное окрашивание имели тироциты к цитокератинам 7 по вему полю зрения и иммунонегативное к цитокератинам 8,18,19, что свидетельствовало о доброкачественности процесса. Известно, что данные цитокератины могут встречаться в однослойном эпителии ЩЖ, однако цитокератин 8 является маркером секреторного эпителия, а цитокератины 18,19 наблюдаются во всех видах папиллярных карцином, где экспрессия может достигать до 100% [2]. Наибольшее значение придается цитокератину 19, который может служить для дифференциальной диагностики фолликулярных и папиллярных карцином [3].

Заключение. Таким образом, формирование тиреопатии, нередко имеющей латентное течение, возникающее при различной соматической патологии, сопровождающееся синдромом эндогенной интоксикации, привоит к трансформации тиреоидного эпителия с формированием узловых образований, где имеются активные фокусы пролиферации тироцитов примущественно в нижней части долей ЩЖ, что подтверждается повышенным митотическим индексом для Ki-67, PHH3 и экспрессией тиреоидных факторов транскрипции TTF-1 и Pax8. Данные образования являются доброкачественными, о чем свидетельствует отсутствие иммунопозитивного окрашивания к цитокертину 19. Данный факт подтверждает, что хроническая почечная печеночная или почечная недостаточность, сопровождающаяся синдромом эндогенной интоксикации, оказывает активное влияние на ЩЖ, как высокочувствительного органа к изменениям внутреннего гомеостаза, и приводит к пролиферации тироцитов с формированием узловых новообразований низкого потенциала злокачественности, но может оказывать влияние на течение основного заболевания в связи с развитием эндокринного дисбаланса и включением в патогенез основной соматической патологии.

Литература

1. *Петрунькин Р.П., Полиданов М.А., Волков К.А. и др. Динамика заболеваемости раком щитовидной железы в отдельных регионах российской федерации (Ленинградская, Саратовская и Самарская области) за последние 10 лет // Пермский медицинский журнал. 2025. №1. С.112-117.*
2. *Idowu SA, Olaniyi OO, Oluwole KA. Cytokeratin 19 (CK19) expression by thyroid neoplasms in a Nigerian tertiary health centre// Pan African Medical Journal. 2023;44(176).*
3. *Liu X, Liu Y. Expression patterns and diagnostic efficacy of cytokeratin 19 and galectin-3 in thyroid neoplasms. International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2025 ;18(6):233-244.*

Печникова Т.А., Баженов Е.Л., Кирьянов Н.А.

ПАТОФОРМОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ

ФБГОУ ВО Ижевский ГМУ Минздрава РФ, Ижевск

Острый перитонит – одна из наиболее частых причин возникновения эндотоксикоза (ЭТ). Изменения, возникающие вследствие нарастания у больного ЭТ, затрагивают все системы организма, в том числе и органы эндокринной системы [1]. Это приводит к разрыву связей вертикальных осей регуляции эндокринной системы. В частности в щитовидной железе (ЩЖ) развиваются гемодинамические и дисциркуляторные изменения, сопровождающиеся повреждением структур стенок кровеносных сосудов и нарастанию отека и деструктивные изменения в паренхиме ЩЖ. Более глубокое и комплексное изучение патоморфологических изменений поможет в понимании механизмов дисфункции ЩЖ при остром ЭТ [2].

Цель исследования. На основе аутопсийного материала пациентов умерших от ОП определить особенности патоморфологии ЩЖ при ЭТ.

Материалы и методы исследования. Были исследованы ткани ЩЖ у 53 умерших с разлитым ОП. Препараты фиксировали в жидкости Буэна, обезвоживали и заливали в парафин. Срезы толщиной 2-5 мкм окрашивали

гематоксилином и эозином. Ki67 и p53 определялись с помощью коммерческих тест-систем.

Результаты исследования. На 3-4 сутки четкие реологические изменения свойств крови, которые проявляются стазом эритроцитов. Такие нарушения в сосудах микроциркуляции приводят к повышенной проницаемости стенки сосудов и инсудации составных компонентов плазмы, отеку базальной мембраны, периваскулярного пространства и дистрофических изменений тиреоцитов и некроз отдельных.

У умерших людей на 6-7 сутки отмечали более выраженные изменения структурных компонентов ЩЖ. В частности фолликулы центральной и периферических зон сохраняют овальную форму, имеют различные размеры, в отдельных фолликулах имеются фокусы некроза тиреоцитов. Коллоид относительно гомогенный, распределен неравномерно – отсутствует в просветах части фолликулов, содержит небольшое число резорбционных вакуолей. Тиреоциты кубической формы с единичными митозами, в части фолликулов имеется многорядность, десквамация отдельных тиреоцитов. В перифолликулярной строме сохраняется отек и присутствие мононуклеарных лейкоцитов. На 8-9 сутки в периферической зоне ЩЖ фолликулы крупные, овальной формы. Коллоид плотный без резорбционных вакуолей, в нем содержатся более плотные конгломерат. В части фолликулов, коллоид отсутствует. Тиреоциты частично уплощены с некрозом, картиной кариорексиса, в просветах фолликулов находятся слущенные тиреоциты. Количество клеток, экспрессирующих Ki67, составило 40±2,7 ‰, преимущественно, это был интерфолликулярный эпителий. При чем в центральной зоне количество клеток, экспрессирующих Ki67 составило 40±3,7 ‰, а в периферической 20±2,4 ‰. Количество клеток, экспрессирующих p53, отражающий клетки в состоянии апоптоза, составило 319±12,9 ‰, в центральной части этот показатель был 260±15,6 ‰, в периферической 240±10,6 ‰. В подавляющем большинстве случаев это слущенные клетки, находящиеся в просвете фолликулов.

Обсуждение. Таким образом, по увеличения сроков длительности воспалительного процесса в брюшной полости, в ЩЖ нарастают гемодинамические и изменения и изменения реологических свойств крови, в структурных элементах ЩЖ при этом нарастают дистрофические и некротические процессы. При этом наблюдается снижение пролиферативной способности тиреоцитов с повышением показателей их апоптоза.

Литература

1. *Власов А.П., Болотских В.А., Шейранов Н.С. и др. Оксидативный стресс и активизация фосфолипаз — факторы прогрессирования эндогенной интоксикации // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 4; URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=28964 (дата обращения: 28.04.2026).*
2. *Leyla Ferlicolak, Rifat Furkan Aydin, Neriman Defne Altintas The Prognostic Role of Non-Thyroidal Illness Syndrome in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study // Journal of Critical and Intensive Care. 2025; 16 (2). 57-63.*

Пирогова Э.Н., Шурыгина Е.И., Карнаухов Н.С., Волошин М.В., Ефимова М.М., Иванюк М.А.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Актуальность. Патоморфологическая диагностика новообразований молочных желез составляет значительную часть рутинной практики врачей-патологоанатомов онкологического профиля [1]. В сравнении с эпителиальными и мезенхимальными поражениями лимфоидные пролиферации в данной локализации нередко становятся дифференциально-диагностическим вызовом, требующим использования дополнительных методов диагностики и подробного сопоставления с клинической картиной [2, 3].

Цель. Выявить ключевые факторы верификации и дифференциальной диагностики лимфопролиферативных новообразований молочных желез на основе проведенных исследований биопсийного материала.

Материалы и методы. Проведены морфологические и иммуногистохимические исследования на биоптатах молочных желез 50 пациенток (медиана возраста 59 лет, диапазон 30 — 88 лет), из них 30 случаев со злокачественными лимфопролиферативными новообразованиями (диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома — 12, фолликулярная лимфома — 5, лимфома из клеток мантии — 2, хронический лимфоцитарный лейкоз — 2, классическая лимфома Ходжкина — 2, лимфома маргинальной зоны — 1, плазмобластная лимфома — 1, лимфома Беркитта — 1, волосатоклеточный лейкоз — 1, экстрамедуллярная плазмоцитома — 1, множественная миелома — 1, периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная — 1), 10 пациенток с реактивной лимфоидной пролиферацией (в том числе со злокачественными эпителиальными опухолями 3 пациентки).

Результаты. Основную долю злокачественных лимфопролиферативных поражений молочных желез составляют В-клеточные лимфомы, при этом наиболее часто встречается диффузная В-клеточная крупноклеточная

лимфома [2]. В ряде случаев возникали трудности дифференцировать лимфомы и дискогезивные формы инвазивного рака. На этапе морфологической диагностики схожую картину могут иметь инвазивный дольковый рак 2-3 степени злокачественности и лимфома с бластоидной морфологией, инвазивный неспецифицированный рак с выраженной интратуморальной лимфоидной инфильтрацией и диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. При иммуногистохимическом исследовании со стандартной панелью антител (HER2, ER, PR, Ki67) есть вероятность ошибочно интерпретировать экстранодальное поражение индолентной лимфомой или волосатоклеточным лейкозом как инвазивный рак с апокринной дифференцировкой. Не менее сложной задачей может стать различение воспалительных изменений (острый и хронический мастит, перитуморальный лимфоидный инфильтрат) и имитирующих их лимфопролиферативных поражений молочных желез (классическая лимфома Ходжкина, хронический лимфоцитарный лейкоз, фолликулярная лимфома и т.д.). Нередка первичная верификация лимфопролиферативных новообразований по биоптату молочной железы как при одиночном экстранодальном поражении, так и с наличием генерализованных проявлений. Дополнительные клинические сведения (увеличение многих групп лимфатических узлов, изменения общего анализа крови — абсолютный лимфоцитоз, эозинофилия и т.д.) помогают включить опухоли гемопоэтической природы в дифференциальный ряд и сформировать оптимальную панель антител для иммуногистохимического исследования.

Выводы. Обнаружение любой лимфоидной инфильтрации в молочной железе, как превалирующей, так сопутствующей негематологические новообразования, всегда требует подробного сопоставления с клиническими данными пациента в полном объёме. Постановка дополнительных иммуногистохимических реакций помогает решить проблемы дифференциальной диагностики [3] и значительно снижает вероятность гиподиагностики лимфопролиферативных заболеваний молочных желез.

Литература

1. *Picasso R, Tagliafico A, Calabrese M, Martinoli C, Pistoia F, Rossi A, Zaottini F, Derchi L. Primary and Secondary Breast Lymphoma: Focus on Epidemiology and Imaging Features. Pathol Oncol Res. 2020 Jul;26(3):1483-1488. doi: 10.1007/s12253-019-00730-0. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31428995.*
2. *Rao J, Ruan M, Yu BH, Li XQ, Yang WT, Shui RH. [Clinicopathologic features of breast lymphoma in core needle biopsy]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2018 Oct 8;47(10):737-742. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.10.001. PMID: 30317726.*
3. *Мельникова М.В., Ковригина А.М. Первичная лимфома молочной железы у пациентки 30 лет: MALT-лимфома или нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны педиатрического типа? Клиническое наблюдение и обзор литературы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2025;18(2):134–144. doi:10.21320/2500-2139-2025-18-2-134-144.*

Петров Д.И.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ DNCB-ИНДУЦИРОВАННОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У МЫШЕЙ BALB /c ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИЗУЧЕНИИ АНТОЦИАНОВ EPILOBIUM ANGUSTIFOLIUM L.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень

Атопический дерматит (АД) относится к хроническим рецидивирующим воспалительным дерматозам, при которых клиническая картина определяется сочетанием дефекта эпидермального барьера, Th2-ассоциированного воспаления, зуда и оксидативного стресса [1, 2]. Для доклинического анализа течения АД и оценки репаративного потенциала природных полифенольных соединений информативна DNCB-индуцированная модель у мышей BALB/c, воспроизводящая эритему, отек, ксероз, экскориации, зудовое поведение, утолщение кожи и морфологические признаки хронического дерматита [3]. Антоциансодержащие растительные препараты рассматриваются как возможные модуляторы воспаления и барьерной функции кожи; при этом Epilobium angustifolium L. является источником полифенольных соединений с описанной антиоксидантной и противовоспалительной активностью [4, 5].

Цель исследования. Охарактеризовать клинические особенности течения экспериментального атопического дерматита у мышей BALB/c и определить, какие клинические признаки могут отражать влияние антоцианов E. angustifolium L. на регенерацию эпидермального барьера.

Материал и методы. Исследование выполнено на мышах линии BALB/c с моделированием АД-подобного поражения кожи аппликациями 2,4-динитрохлорбензола (DNCB) разведенного в ацетоне и оливковом масле. Клинический блок включал G0 (контроль, индукция ацетон + оливковое масло; n=9), G1 (DNCB-индуцированный дерматит; модельная группа; n=10), G2 (DNCB + глюкокортикостероиды; положительный терапевтический контроль; n=10), а также G3 и G4 как экспериментальные лечебные группы; n=10 по каждой в группе

соответственно. Клиническое течение оценивали на 0, 10, 13, 17 и 20-е сутки по выраженности эритемы, отека, экскориаций и сухости кожи; каждый признак оценивали от 0 до 3 баллов с расчетом суммарного клинического индекса АД-подобного поражения (0–12 баллов). Клинико-морфологическая интерпретация строилась на сопоставлении суммарного балла АД с отдельными клиническими признаками: эритемой, отеком, экскориациями и сухостью. Эти параметры отражают активность воспаления, повреждение эпидермиса и выраженность зудового поведения, различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. По данным клинического балльного учета, к 10-м суткам после аппликаций DNCB у животных групп G1–G4 сформировалась сопоставимая картина выраженного АД-подобного поражения: суммарный балл составил 11,14±0,69 в группе G1, 10,75±0,50 в G2, 10,71±0,49 в G3 и 11,17±0,41 в G4 против 4,29±0,49 в G0 ($p<0,05$).

Клинически это соответствовало острой фазе атопического дерматита: диффузной эритеме, нарастанию отека и инфильтрации кожи, выраженной сухости, шелушению, формированию экскориаций и признакам самотравматизации. Следовательно, суммарный балл отражал не только математическую сумму признаков, но и степень клинической декомпенсации кожного процесса, по которой можно было обосновывать выбор тактики лечения.

К 20-м суткам динамика суммарного балла четко зависела от лечебной тактики. Наиболее благоприятная клиническая картина отмечена в G2, получавшей ГКС: итоговый балл снизился до 6,2±0,1, что соответствовало уменьшению клинической тяжести на 44,2% относительно 10-х суток и было ниже, чем в G1 без активной противовоспалительной коррекции (7,1±0,01; $p<0,05$). У животных G2 сохранялись остаточные эритема, сухость и экскориации, однако отек был минимальным (1,00 балла), что указывало на более быстрый контроль воспалительной реакции. Группа G1, напротив, характеризовалась стойкой клинической симптоматикой: несмотря на частичный регресс разгара, сохранялись отек/инфильтрация, сухость и экскориации, поэтому эта группа отражала естественное, менее благоприятное течение DNCB-индуцированного АД. Группы G3 и G4 заняли промежуточное положение: суммарный балл составил 6,33±0,52 и 6,67±0,52 соответственно; для G3 снижение по сравнению с G1 достигало статистической значимости ($p<0,05$), тогда как G4 демонстрировала клиническую тенденцию к улучшению без явного превосходства над G1. Таким образом, суммарный клинический балл может рассматриваться как практический критерий выбора и оценки тактики лечения: при максимальных значениях в фазу разгара требуется активная противовоспалительная коррекция, а достижение уровня около 6 баллов указывает на переход к менее активной, остаточной форме поражения.

Заключение. Клинические особенности DNCB-индуцированного атопического дерматита у мышей BALB/c целесообразно рассматривать как последовательность воспалительных, барьерных и репаративных событий. Суммарный балл АД позволяет сопоставить тяжесть эритемы, отека, сухости и экскориаций с тактикой лечения и динамикой регресса кожного процесса. ГКС-терапия в G2 обеспечивала наиболее выраженное улучшение внешней картины дерматита по сравнению с G1 ($p<0,05$). Такой подход может быть использован для доклинической оценки антоцианов E. angustifolium L. как потенциальных модификаторов течения атопического дерматита.

Литература

1. *Langan S.M., Irvine A.D., Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet. 2020;396(10247):345–360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.*
2. *Yang G., Seok J.K., Kang H.C., Cho Y.Y., Lee H.S., Lee J.Y. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(8):2867. doi: 10.3390/ijms21082867.*
3. *Min G.-Y., Kim T.I., Kim J.-H., Cho W.-K., Yang J.-H., Ma J.-Y. Inhibitory effect of Isatis tinctoria L. water extract on DNCB-induced atopic dermatitis in BALB/c mice and HaCaT cells. Chinese Medicine. 2022;17(1):66. doi: 10.1186/s13020-022-00624-5.*
4. *Kim M.J., Choung S.-Y. Mixture of Polyphenols and Anthocyanins from Vaccinium uliginosum L. Alleviates DNCB-Induced Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2012;2012:461989. doi: 10.1155/2012/461989.*
5. *Schepetkin I.A., Ramstead A.G., Kirpotina L.N., Voyich J.M., Jutila M.A., Quinn M.T. Therapeutic Potential of Polyphenols from Epilobium angustifolium (Fireweed). Phytotherapy Research. 2016;30(8):1287–1297. doi: 10.1002/ptr.5648.*

Петров Д.И., Горюнов А.А.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА КОЖИ И ПОЧКИ В РУТИННОМ ФОРМАЛИН-ПАРАФИНОВОМ ПРОТОКОЛЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень

Введение. Гистологический процесс является критическим преаналитическим этапом патологоанатомического исследования, поскольку именно она определяет сохранность клеточной архитектоники, качество окраши-

вания и достоверность микроскопической интерпретации [1]. Кожа и почка демонстрируют два разных типа тканевой организации: кожа сочетает многослойный плоский ороговевающий эпителий (эпидермис), плотную дерму, придаточные структуры и гиподермальную жировую клетчатку, тогда как почка представляет собой однородный паренхиматозный орган с высокой чувствительностью канальцевого эпителия к нарушениям фиксации и дегидратации. Поэтому единый формалин-парафиновый протокол требует разной технологической акцентуации для этих органов.

Цель исследования. Сравнить особенности гистологического процесса кожи и почки и определить ключевые этапы, на которых формируются органоспецифические артефакты, способные затруднить морфологическую диагностику.

Материал и методы. Проведён сравнительный методологический анализ литературных данных и рутинных лабораторных подходов к фиксации, дегидратации, просветлению, парафиновой инфильтрации, заливке, микротомии и окрашиванию препаратов кожи и почки. Критериями оценки служили сохранность ядер и цитоплазмы, контрастность окрашивания, отсутствие разрывов и складок, возможность полноценной оценки эпидермиса, дермы, гиподермы, клубочков, канальцев и интерстиция [2–5].

Результаты и обсуждение. Для почки характерна относительная технологическая предсказуемость. Паренхима имеет мягкую и сравнительно однородную консистенцию, поэтому фиксирующие и проводочные среды проникают в ткань равномернее, чем в кожу. Парафиновый блок обычно режется стабильно, что облегчает получение серийных срезов и оценку клубочково-канальцевого аппарата.

Главная проблема почечной ткани связана не с ориентацией, а с химико-временными параметрами проводки. Недостаточная или чрезмерная дегидратация способна вызывать вакуолизацию эпителия проксимальных канальцев, снижение интенсивности окрашивания и появление оптически пустых участков цитоплазмы. Эти изменения могут имитировать гидропическую дистрофию и другие повреждения нефронного эпителия, поэтому для почки особенно важны своевременная фиксация, точная экспозиция в спиртах и контроль этапа просветления [4, 5].

Кожа является более сложным объектом, поскольку в одном биоптате объединены ткани с разной плотностью, водно-липидным составом и механической устойчивостью. Ороговевающий слой эпидермиса, коллагенизированная дерма и гиподермальная клетчатка по-разному воспринимают фиксацию и парафиновую инфильтрацию. При недостаточной обработке жировой клетчатки блок становится неоднородным: гиподерма сминается, крошится или отделяется от дермы, что ухудшает микротомию и нарушает топографию препарата.

Критическим этапом для кожи является ориентация. Биоптат должен быть расправлен на твёрдой подложке и залит так, чтобы плоскость среза проходила перпендикулярно поверхности эпидермиса. Тангенциальная нарезка приводит к искусственному утолщению эпидермиса, деформации придатков, потере оценки дермо-эпидермального соединения и ошибочной интерпретации глубины патологического процесса [2, 3]. Следовательно, для почки ведущим фактором качества является точность проводки, а для кожи — сочетание правильной ориентации с адаптацией протокола к плотной дерме и жировому компоненту.

Заключение. Сравнение кожи и почки показывает, что диагностическое качество микропрепарата определяется не только стандартной последовательностью формалин-парафиновой обработки, но и органоспецифическим особенностями ткани на каждом этапе. Почка требует строгого контроля фиксации и дегидратации для предотвращения вакуолизирующих артефактов. Кожа требует более тщательной преаналитической подготовки, расправления, ориентации и учёта гиподермального жира. Понимание этих различий повышает воспроизводимость гистологического исследования и снижает риск ошибочной морфологической трактовки.

Литература

1. *Aziz S.J., Zeman-Pocrnich C.E. Tissue Processing // Methods in Molecular Biology. 2022. Vol. 2422. P. 47–63.*
2. *Maldonado D., Rapini R.P. Dermatopathology Histology Artifacts // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.*
3. *Федулова М.В., Богомолов Д.В., Витер В.И. и соавт. Методика проведения судебно-гистологической экспертизы: методические рекомендации. Москва: ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России, 2024. 49 с.*
4. *Alamri A.S. Experimental Insights into Rehydration and Reprocessing of Biopsy Samples: Remedial Tissue Processing // International Journal of Science and Research Archive. 2025. Vol. 16(02). P. 1501–1510. DOI: 10.30574/ijsra.2025.16.2.2512.*
5. *Taqi S.A., Sami S.A., Sami L.B., Zaki S.A. A review of artifacts in histopathology // Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. 2018. Vol. 22(2). P. 279.*

Пачуашвили Н.В.[1], Титов С.Е.[2], Урусова Л.С.[1]

МОЛЕКУЛЯРНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России, Москва
ФГБУ «Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

Актуальность. Пограничные опухоли щитовидной железы, выделяемые ВОЗ в категорию новообразований «низкого риска» (NIFTP, FT-UMP, WDT-UMP), занимают промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными узлами и характеризуются индолентным поведением. Их традиционная цитологическая диагностика затруднена (чаще всего это категория Bethesda 4), что ведет к риску гипердиагностики и избыточно агрессивному лечению пациентов.
Цель исследования. Комплексный морфологический и молекулярногенетический анализ пограничных опухолей щитовидной железы с оценкой профиля микроРНК и геновмишеней злокачественного потенциала.
Материалы и методы. В молекулярно-генетическое исследование было включено 120 случаев: FT-UMP (n=47), WDT-UMP (n=41), NIFTP (n=32). Исследование выполнено на материале ТАБ. Методом аллель-специфичной ПЦР проведен анализ на наличие мутации BRAF V600E. С помощью ОТ-ПЦР в реальном времени определены относительные уровни экспрессии микроРНК-146b, -221, -31, -375, -551b, -127, -21, -222 гена HMGA2, а также генов GCM2, FN1, TPO, GMNN, CDKN2A, TIMP, CITED1, RXRG, CDH1и SLC26. С помощью ПЦР в реальном времени определено отношение митохондриальной и ядерной ДНК в препарате.
Результаты. В 43 случаях ФОПЗ (FT-UMP – 13, WDT-UMP – 20, NIFTP – 10) был выявлен молекулярно-генетический профиль, характерный для злокачественных новообразований. В 4 случаях была выявлена мутация BRAF V600E (NIFTP – 3, WDT-UMP – 1). В остальных 77 случаях спектр и уровень экспрессии микроРНК соответствовал доброкачественной опухоли. При межгрупповом статистическом анализе обнаружено полное отсутствие значимых различий между опухолями WDT-UMP и NIFTP по всем исследованным микроРНК и генам-мишеням. Напротив, группа FT-UMP высокодостоверно отличалась от WDT-UMP и NIFTP по уровням экспрессии миР-31, миР-551b, а также генов TIMP, CITED1, HMGA и RXRG ($p<0,05$), демонстрируя выраженную близость к фолликулярной аденоме.
Выводы. Комплексный анализ гистологических признаков, профиля экспрессии микроРНК и геновмишеней позволяет внутри пограничных опухолей ЩЖ выделить подгруппы с молекулярными характеристиками, типичными для злокачественных новообразований, и подгруппы, близкие к фолликулярной аденоме. Полученные данные подчеркивают ограниченность одних только морфологических критериев для оценки злокачественного потенциала и риска рецидива, поскольку опухоли могут существенно различаться по молекулярному профилю. Опухоли WDT-UMP и NIFTP обладают молекулярно-генетической близостью, что свидетельствует об их единой биологической природе и ставит под вопрос необходимость их диагностического разделения на молекулярном уровне. Новообразования FT-UMP занимают обособленное положение и по профилю экспрессии исследованных маркеров близки к доброкачественному фолликулярному фенотипу. Использование панели дооперационно определяемых маркеров в материале ТАБ является перспективным подходом для стратификации риска прогрессии и рецидива, индивидуализации объема хирургического вмешательства и последующего наблюдения.

Р

Романовская А.Д.[1], Коган Е.А.[1], Меерович Г.А.[2], Авраамова С.Т.[1], Меерович И.Г.[3], Каршиева С.Ш.[4], Щелокова Е.Е.[1], Жарков Н.В.[1], Демура Т.А.[1], Решетов И.В.[1]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПОЛИКАТИОННЫМИ ФТАЛОЦИАНИНАМИ С ЭЛИМИНАЦИЕЙ РАКОВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА

[1]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

[2]ФГБУН ФИЦ Институт общей физики имени А.М. Прохорова Российской академии наук, Москва

[3]ФГУ ФИЦ Фундаментальные основы биотехнологии Российской академии наук, Институт биохимии имени А.Н. Баха, Москва

[4]ФГАОУ ВО Национальный исследовательский технологический университет МИСиС, Институт биомедицинской инженерии, Москва

Введение. В настоящее время актуальной проблемой, представляющей реальную угрозу для всего населения мира, является рак легких [1]. В качестве источника развития рака рассматриваются раковые стволовые клетки (РСК) [2]. Учитывая резистентность РСК к традиционным методам лечения, разработка подходов, направленных на их специфическую элиминацию, является стратегическим приоритетом. Одним из потенциально перспективных подходов к лечению злокачественных новообразований является фотодинамическая терапия [3]. Для успешного развития этого подхода необходимо создавать фотосенсибилизаторы (ФС) с оптимизированными для такого лечения свойствами. Цель исследования: изучение влияния длинноволновых поликатионных ФС (фталоцианинов) на опухолевые клетки с оценкой чувствительности клеток культуры рака легкого к фотодинамическому воздействию.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на клеточной культуре аденокарциномы легкого A549 (CRM-CCL-185 ™). Для проведения иммуноцитохимического анализа, клетки рассаживали по 10^6 клеток в 1 мл ростовой среды на стерильные предметные полилизиновые стекла (StarFrost, Великобритания), помещенные в 15-см чашки Петри, помещали в CO_2-инкубатор и инкубировали в стандартных условиях. Использовались следующие ФС: $ZnPcChol^{8+}$, $4\alpha ZnPc^{4+}$ и $4\alpha\beta ZnPc^{4+}$. Клетки инкубировали с ФС в течение 3 ч, после чего дважды отмывали от ФС средой DMEM, добавляли свежую ростовую среду и облучали планшет, используя многоэлементные светодиодные источники [4] с длиной волны 679 нм (фталоцианины). Морфологическое исследование проводилось на стеклах, окрашенных гематоксилином и эозином. Иммуногистохимические (ИГХ) реакции ставились на полилизиновых стеклах по общепринятому протоколу. Первичные антитела включали: ALDH1 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:200), CD133 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:500), CD34 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:2000), маркер пролиферации Ki67 (readytouse, NOVOCASTRA, Великобритания), маркер апоптоза CASP3 (readytouse, NOVOCASTRA, Великобритания). Выбор маркеров РСК основывался на универсальности их экспрессии в исследованной нами клеточной культуре. В качестве вторичных антител использовали антитела к антимышиным и антикроличьим иммуноглобулинам, ставили положительные (к ALDH1 на срезах ткани печени, к CD133 – ткани почки, к CD34 – ткани маточной трубы) и отрицательные контроли (ИГХ реакция без внесения соответствующего антитела). Для проведения статистической обработки полученных результатов использовали статистический пакет Statistica v. 10.0. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты исследования. Контроль культуры клеток A549 (без ФС и без облучения) – раковые клетки без признаков повреждения располагались в виде монослоя, формировали сфероидные структуры (СФР) до 3 в поле зрения при x200, обладали выраженным атипизмом с фигурами митозов со средней частотой 13%. Культура имела высокую пролиферативную активность (ki67 – 83%) и низкий уровень апоптоза (CASP-3 – 3%). По результатам ИГХ исследования выявлен гетерогенный состав РСК с наибольшим количеством CD34 (30%) и ALDH1 (25%) и меньшим количеством CD133 (10%) позитивных клеток. После облучения стекол с клетками A549 ФС $ZnPcChol_8$: уменьшение в 2-3 раза плотности клеток на стекле, редкая встречаемость СФР – 1-2 в поле зрения. Достоверно уменьшалась пролиферативная активность опухолевых клеток (ki67 – 4%), возрос уровень апоптоза (CASP-3 – 30%) и уменьшалось количество РСК: CD34+ (4%), ALDH1+ (6%), CD133+ (6%) ($p<0,01$). После облучения клеток A549 ФС $4\alpha ZnPc^{4+}$: уменьшилась в 2-3 раза плотность клеток на стекле, СФР встречались, в среднем, – 1 в поле зрения. Достоверно снижалась пролиферация опухолевых клеток (ki67 – 7,5%), возрастал апоптоз (CASP-3 – 34%) и уменьшалось количество РСК: CD34+ (4%), ALDH1+ (6%), CD133+ (6%) ($p<0,01$). После облучения клеток A549 ФС $4\alpha\beta ZnPc^{4+}$: уменьшилась в 2-3 раза плотность клеток на стекле, СФР встречались 2-3 в поле зрения и не уменьшались в размерах. Достоверно уменьшалась пролиферативная активность опухолевых клеток (ki67 – 35%), возрастал апоптоз (CASP-3 – 34%). Однако количество РСК уменьшилось незначительно по сравнению с контролем: CD34+ (22%), ALDH1+ (22%), CD133+ (5%) ($p<0,01$). Проведен расчет корреляции между двумя массивами данных: степенью экспрессии маркеров стволовости

(CD34, ALDH, CD133) и IC50 (устойчивость к препарату). Выявлена сильная положительная корреляционная зависимость между CD34 и IC50 (r=0,986), ALDH и IC50 (r=0,986), CD133 и IC50 (r=0,981). Прямая связь маркеров РСК с высоким IC50 и большим количеством сохранных клеток (выживаемость после терапии) является центральным выводом анализа: устойчивость клеточной линии A549 к препарату напрямую обусловлена наличием и активностью пула РСК. $ZnPcChol_8$ (самый эффективный по IC50) демонстрирует сильнейшее подавление стволовости, практически полное уничтожение стволового пула: сумма маркеров уменьшилась на 75%. $4\alpha\beta ZnPc^{4+}$ характеризуется наименьшим снижением суммы маркеров – на 20% от контроля. $4\alpha ZnPc^{4+}$ занимает промежуточное значение по профилю подавления маркеров.

Выводы. На основании полученных данных, можно заключить, что, судя по экспрессии разных маркеров РСК, культура A549 содержит гетерогенный состав РСК с наибольшим относительным количеством CD34 (30%) и ALDH1 (25%) и меньшим количеством CD133 (10%) позитивных клеток. $ZnPcChol_8$ и $4\alpha Znc^{4+}$ оказывают повреждающее действие на все виды раковых клеток A549 за счет подавления их пролиферативной активности, усиления апоптоза и уничтожения всех типов РСК. $4\alpha\beta ZnPc^{4+}$ на фоне облучения оказывает повреждающее действие на дочерние раковые клетки A549 за счет подавления их пролиферативной активности, усиления апоптоза. $4\alpha\beta ZnPc^{4+}$ отличается наименьшим прямым токсическим действием на раковые клетки, включая РСК.

Литература

1. *Vicidomini G. Current Challenges and Future Advances in Lung Cancer: Genetics, Instrumental Diagnosis and Treatment. Cancers. 2023;15:3710. doi: 10.3390/cancers15143710.*
2. *Коган Е.А., Меерович Г.А., Каршиева С.Ш. и др. Раковая стволовая клетка как мишень фотодинамической терапии рака легкого. В кн.: Абрикосовские чтения: Материалы научно-практической конференции, Москва, 19-20 мая 2023 года. М.: Практическая медицина. 2023:50-51.*
3. *Shafirstein G., Battoo A., Harris K., Baumann H., Gollnick S.O., Lindenmann J., Nwogu C.E. Photodynamic Therapy of Non–Small Cell Lung Cancer // Narrative Review and Future Directions, Annals ATS. 2016. Vol. 13. P. 265. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-650FR.*
4. *Meerovich G., Linkov K., Nekhoroshev A., Borodkin A., Akhlyustina E., Angelov I., Glechik D., Loschenov V. Devices for Photodynamic Studies Based on Light-Emitting Diodes // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. 2021. Vol. 7, № 4. P. 040308. DOI: 10.18287/JBPE21.07.040308.*

С

Сазонов С.В.

ИННОВАЦИИ И ВОЗМОЖНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ВУЗОВСКОГО ПРЕПОДАВАНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН ПРИ ЦИФРОВИЗАЦИИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Цифровизация образовательного процесса на морфологических кафедрах сопровождается существенными изменениями рабочих мест как обучающихся, так и преподавателей, создается образовательная среда с совершенно новыми возможностями – в рамках класса цифровой микроскопии [1, 2]. При этом должны сохраняться традиционные для дисциплины компетенции, такие как световая микроскопия гистологических препаратов, их распознавание и дифференциальная диагностика, дополнительно появляется возможность проводить компьютерное тестирование степени усвоения сначала теоретического материала по теме занятия, а в конце занятия – степень усвоения обучающимся основных структурных элементов гистологических препаратов занятия, с автоматическим оцениваем учебных достижений. Цифровое дублирование, получаемое с гистологического препарата на мониторе изображение чаще всего значительно облегчает студенту его работу в учебной комнате кафедры. У преподавателя же появляется дополнительная возможность контролировать эту работу непосредственно со своего рабочего места, делиться с студентами группы интересными артефактами и уникальными находками в препаратах, как своих, так и с любого рабочего места студента. Рабочие места цифрового гистологического класса позволяют так же создавать студентам индивидуальный цифровой гистологический альбом, с использованием как основы, получаемых ими же на занятиях цветных фотографий изображений с изучаемых гистологических препаратов и обозначений, найденных ими структурных элементов из заранее созданного на кафедре его цифрового шаблона для создания альбома конкретного студента. Взятые за основу, они не ограничивают работу на практическом занятии студентов, а только определяют некие рамки, предлагаемые готовые решения по форме реализации, что значительно ускоряет выполнение этой работы. Т.о. идеальное рабочее место студента должно включать в себя: достаточную рабочую поверхность стола для размещения современного рабочего микроскопа, оснащенного цветной цифровой камерой высокого разрешения для получения живого изображения с поля зрения препарата, комплекта гистологических препаратов по теме занятия, моноблока, с доступом в сеть Интернет, с размещенными на его рабочем столе электронными образовательными ресурсами (ЭОР).

Все разработанные на кафедре ранее ЭОР ресурсы (электронный учебник по дисциплине с активными ссылками на другие учебные ЭОР, методические пособия по темам занятия, галерея оцифрованных гистологических препаратов или ссылка на место их размещения [3]) в этом случае легко интегрируются в такое рабочее место. ЭОР по гистологическим препаратам, помогают студенту разобраться в их строении, находить структурные элементы, которые в дальнейшем будут контролироваться при сдаче практических навыков преподавателю. Галерея оцифрованных (сканированных) препаратов с использованием технологии Whole slide imaging используется для приобретения навыков чтения гистологических препаратов в компьютере обучающегося, но в первую очередь – за пределами кафедры, для работы без использования светового микроскопа [4, 5]. Созданная и используемая при обучении на кафедре галерея оцифрованных гистологических препаратов, размещенная на любой доступной для него образовательной платформе вместе с ЭОР по гистологическим препаратам и созданным им на практическом занятии электронным гистологическим альбомом, позволяет студенту продолжить его работу за пределами самой кафедры, в любом месте, где есть выход в Интернет, что дает студенту возможность маневра при изучении модулей дисциплины и в конечном итоге обеспечивает доступность созданных электронных образовательных ресурсов и обеспечивает высокий уровень его теоретической и практической подготовки.

Работа с электронными ресурсами – дополнительная компетенция, которая будет однозначно востребована в образовательном процессе как на старших курсах в вузе, так и при работе уже врачом в практическом здравоохранении в дальнейшем.

Литература

1. *Сазонов С.В., Береснева О.Ю., Дерюгин М.И. и др. Класс цифровой микроскопии в формировании цифровой образовательной среды на кафедре гистологии Уральского государственного медицинского университета // В сборнике: «Лучшие практики победителей Всероссийского конкурса «Золотые Имена Высшей Школы». Москва. 2023. С. 152-160.*
2. *Сазонов С.В. Использование класса цифровой микроскопии в образовательном процессе на кафедре гистологии (первый опыт) // В сборнике научных трудов 26-ой Всероссийской научной конференции: Вопросы морфологии XXI века. Санкт-Петербург. 2024. С.373-378.*

3. *Сазонов С.В. Использование электронных образовательных ресурсов в обучении студентов на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии // Российский медико-биологический вестник. 2016. В.2. С.178-179.*
4. *Сазонов С.В. Оцифрованные гистологические препараты в обучении и отработке практических навыков и умений при изучении гистологии в медицинском вузе// Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2017. Т.16. №4. С.127-131.*
5. *Береснева О.Ю., Денисенко С.А., Сазонов С.В., Шамшурина Е.О. Whole slide imaging для приобретения навыков чтения гистологических препаратов на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии УГМУ в условиях дистанционного обучения // Вестник УГМУ. 2021. №3. С. 3-5.*

Суханов С.А., Ложкин Е.А., Кирьянов Н.А., Калекулина О.В.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ В УДМУРТИИ

БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск

По данным многих исследований опухоли слюнных желез (СЖ) в структуре онкологической заболеваемости составляют 1-5% и 3% среди опухолей головы и шеи. Среди эпителиальных опухолей СЖ треть приходится на злокачественные [1-3]. Несмотря на свою редкость, новообразования СЖ показывают поразительное разнообразие гистологических типов, многие из которых являются полиморфными. Большой проблемой является определение степени дифференцировки опухоли (Graiding) [2]. Тем не менее своевременная и мультидисциплинарная диагностика опухолей СЖ обеспечивает правильный выбор тактики и благоприятный прогноз [4].

Целью нашего исследования являться дать гистологическую характеристику опухолей слюнных желез в Удмуртии за 3-х летний период.

Материал и методы. Данные 60 пациентов, операционный материал от которых поступил в патологоанатомическое отделение БУЗ УР «РКОД им. С.Г. Примушко МЗ УР» в течение 2023-2025 гг с клиническим диагнозом направления «ЗНО слюнной железы».

Полученные результаты. Возрастное распределение пациентов показало преобладание больных в возрасте 61-70 лет. Мужчин составили 43%, женщины — 57%. Среди наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей были аденокарцинома, аденокистозный рак, мукоэпидермоидная карцинома, плоскоклеточный рак и протоковая карцинома. При аденокарциноме опухоль гистологически образована клетками с железистой дифференцировкой, иногда минимальной, с выраженным ядерным полиморфизмом, с перифокальной лимфоидной инфильтрацией, высоким митотическим индексом и атипическими митозами. При ИГХ-исследовании низкодифференцированных карцином прежде всего мы ставили перед собой задачу подтвердить эпителиальный гистогенез опухоли, а также исключить метастазы карцином других локализаций, в том числе лёгкого, щитовидной железы, органов пищеварительной системы. Необходимость такого подхода становится очевидной, если принять во внимание конвергенцию цитоморфологических черт недифференцированного рака с беспигментной меланомой и анапластической лимфомой, а также ввиду возможности прорастания рака СЖ в прилежащие лимфатические узлы, и наоборот, экстранодального распространения метастазов из лимфатического узла в СЖ. Аденокарциномы СЖ характеризовались экспрессией цитокератина 7, что подтверждало их эпителиальную природу. При этом не выявлялась экспрессия тиреоидного транскрипционного фактора TTF-1, благодаря чему с высокой вероятностью исключались метастазы аденкарцином щитовидной железы и лёгкого. Отсутствие экспрессии цитокератина 20 и CDX2 позволяло исключить большинство метастатических раков ЖКТ. Опухоль при аденокистозном раке построена из протоковых и миоэпителиальных клеток, формирующих тубуло-альвеолярных структуры с умеренным ядерным полиморфизмом, картинами митозов, инвазивным характером роста. Как правило регистрируются фокусы перваскулярной и периневральной инвазии. При ИГХ-исследовании обнаруживается слабая экспрессия CD117 в люминальном эпителии и яркая ядерная экспрессия белка p63 в клетках базального слоя. При мукоэпидермоидной карциноме обнаруживается плоскоклеточный компонент, а также солидно-железистые структуры, образованные клетками с железистой дифференцировкой, с минимальной секрецией муцина, с низкой степенью полиморфизма и редкими митозами. Во многих случаях обнаружена васкулярная и периневральная инвазия. Опухолевые клетки экспрессируют цитокератин 7, белок p63 экспрессирован в фокусах плоскоклеточной метаплазии, не выявлено экспрессии белка S100. При плоскоклеточном раке обнаруживаются солидные, ячеистые структуры, образованные эпителиальными клетками с выраженным полиморфизмом, повышенной митотической активностью и фокусами абортивной кератинизации. При ИГХ-исследовании отмечена выраженная ядерная экспрессия белков p63 или p40. Протоковая карцинома состоит из клеток, формирующих гнездные, тубулярные, крибриформные и протоковые структуры с картинами камедонекрозов. Клетки опухоли характеризуются высоким ядерно-цитоплазматическим индексом, выраженным полиморфизмом ядер, частыми атипическими митозами. Опухоль

растет инфильтративно с пери- и интраневральным ростом. Клетки опухоли экспрессируют цитокератин 7 в цитоплазме, белок p63 экспрессирован в небольшой части (до 10%) опухолевых клеток. Реже встречаются эпителиально-миоэпителиальная карцинома, светлоклеточная карцинома, ацинозно-клеточная карцинома, карциносаркома и нейроэндокринная карцинома. Особое место занимают два наблюдения злокачественной трансформация плеоморфоной аденомы в протоковую карциному и аденокарциному. При этом на фоне типичной смешанной опухоли определяются солидно-железистые и солидные структуры с высокой степенью полиморфизма с частыми атипичными митозами. В этих наблюдениях обнаружены метастазы в лимфатические узлы. В трех наблюдениях диагностированы различные варианты неходжкинских лимфом. При этом в ткани слюнной железы обнаружены плотные диффузно-нодулярные лимфоидные инфильтраты с прорастанием в фиброзную капсулу. ИГХ-анализ позволил в одном случае диагностировать В-клеточную фолликулярную лимфому низкой степени злокачественности, во втором случае диагностирована В-клеточная экстранодальная лимфома маргинальной зоны и в третьем случае установлен диагноз В-клеточной мантийной лимфомы с прорастанием в ткань СЖ. Во всех трёх случаях полученный иммунофенотип опухолевого лимфоидного инфильтрата был типичен для соответствующего варианта лимфомы.

Определение степени дифференцировки злокачественных опухолей из эпителия (Graide) проведено с учетом патоморфологических признаков — характер роста опухоли, ядерный полиморфизм, митотическая активность, некроз, сосудистая и периневральная инвазия. Чаще всего (71,8%) опухоли были с низкой и умеренной степенью злокачественности (GI-GII). С высокой степенью злокачественности (G III) было только 28,2%.

Заключение. Приведенные данные показывают большое разнообразие злокачественных опухолей СЖ, что связано с их происхождением из различных тканей, особенностями их гистологического строения, различной степенью злокачественности. Морфологическое исследование злокачественных опухолей слюнных желез позволяет определить не только гистогенез опухоли, но и выявить факторы, влияющие на ее биологическое поведение, в том числе инвазию в капсулу, в сосуды, периневральные пространства, а также морфологическую степень злокачественности. Всё это обеспечивает выбор дальнейшей тактики лечения больного и определение прогноза заболевания.

Литература

1. *Пачес А. И., Таболиновская ТД Опухоли слюнных желез. — М.: Практическая медицина, 2009. — 470 с.: ил.*
2. *Тележникова И.М. Морфологическая диагностика опухолей слюнных желёз. Разбор клинических случаев. Материалы научно-практической конференции «Опухоли головы и шеи» в Москве 18 ноября 2022 года.*
3. *Бугаков, А. С. Морфологические аспекты злокачественных новообразований слюнных желез / А. С. Бугаков, Ю. Э. Пермякова, Л. Н. Зайцева // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей V Международной (75 Всероссийской) научно-практической конференции. – 2020. – №2. – С. 96-100.*
4. *Пахомова Н.В., Калакуцкий Н.В., Петропавловская О.Ю., Грачев Д.И. Комплексный подход в диагностике и оперативном лечении пациентов с новообразованиями околоушных слюнных желез и параличом мимической мускулатуры. International journal of applied and fundamental research. -2018. — № 1 – С.84-88.*

Сидоров И.В.

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ALK-ПОЗИТИВНОГО ГИСТИОЦИТОЗА У ДЕТЕЙ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение. ALK-позитивный гистиоцитоз (ICD-O 9750/3) — недавно выделенная гистиоцитарная опухоль, для которой характерна позитивная реакция с ALK при иммуногистохимическом исследовании и/или перестройка соответствующего гена [1], а также возможность таргетной терапии [2]. Широкий морфологический спектр (от морфологии, подобной ювенильной ксантогранулеме до high-grade морфологии) приводит к ошибочным первоначальным диагнозам.

Цель. Описать морфологическую гетерогенность, молекулярные особенности и ответ на терапию ALK-ингибиторами в когорте детей с ALK-позитивным гистиоцитозом, выделив ключевые морфологические предикторы диагноза.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы 13 пациентов (8 женского, 5 мужского пола) в возрасте от 14 мес. до 18 лет (медиана 6 лет) с верифицированным ALK-позитивным гистиоцитозом (у 1 больного диагноз впоследствии пересмотрен в пользу ALK-ассоциированной фибробластической опухоли легкого богатой гистиоцитами). Оценивали первичные гистологические заключения, детальное морфологическое описание (форма клеток, ядерные особенности, клетки Тутона), генетический профиль (ALK FISH,

РНК-секвенирование) и полный/не полный ответ опухоли при терапии ингибиторами ALK (кризотиниб, алектиниб, лоратиниб).

Результаты. Первоначальные диагнозы в 10/13 случаях не соответствовали окончательному: ювенильная ксантогранулема/гистиоцитома (n=7), глиома high-grade (n=1), хронический синусит (n=1), воспалительная миофибробластическая опухоль (n=1). Морфологически выделены три паттерна:

1) «Классический» (овоидные/эпителиоидные клетки, ядерные бороздки, клетки Тутона) — 7 наблюдений;

2) Веретеноклеточный — 4 (3 случая без клеток Тутона);

3) High-grade морфология (круглые клетки, высокая митотическая активность, без клеток Тутона) — 1.

Гистиоцитарный фенотип (CD163+) подтверждён в 12 случаях (исключен случай ALK-ассоциированной фибробластической опухоли легкого богатой гистиоцитами), экспрессия ALK наблюдалась в каждом из них. На момент анализа результаты генетического исследования известны у 8 пациентов: KIF5B::ALK (n=5), ALK FISH+ (n=1); у двух пациентов при исследовании методом FISH перестройка гена ALK не выявлена при типичной морфологии и иммунофенотипе. У 4 пациентов генетическое исследование в работе (РНК-секвенирование). Моносистемное поражение отмечено у 7, мультисистемное — у 5. Ингибиторы ALK получали 5 пациентов: достигнут полный ответ у 3, частичный у 1.

Выводы. ALK-позитивный гистиоцитоз у детей морфологически гетерогенен, что требует включения иммуногистохимического исследования с ALK в диагностическую панель при любых гистиоцитарных/веретеноклеточных пролиферациях и CD163-позитивных опухолях неясного генеза, особенно при выявлении морфологии, подобной ювенильной ксантогранулеме. Обязательно генетическое тестирование (FISH, РНК-секвенирование) для всех подозрительных случаев, особенно с атипичной морфологией. Таргетная терапия ингибиторами ALK демонстрирует высокую эффективность независимо от гистологического варианта и химерного транскрипта.

Литература

1. *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11).*
2. *Kemps PG, Picarsic JL, Héritier S, Donadieu J, Haroche J, Farnault L, Gaspari S, Evseev DA, Osipova DS, Druy AE, Minkov M, Picton S, Beilken A, Möhle R, Kuzmanović MB, Okuma HS, Chow CW, Campbell MA, Phillips GS, Zhou Y, Goyal G, Go RS, Yeo KK, Sisk BA, Weinstein JL, Campbell PK, Diamond EL, Emile JF. Sustained remission after discontinuation of ALK inhibition in ALK-positive histiocytosis. Blood Cancer J. 2026 Apr 14;16(1):60. doi: 10.1038/s41408-026-01498-8. PMID: 41980922; PMCID: PMC13079855.*

Стрибуль П.А., Некрасова Т.П., Берестова А.В., Демура Т.А.

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПУНКЦИОННЫХ БИОПТАТОВ ПЕЧЕНИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ БИЛИАРНОМ ХОЛАНГИТЕ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. Первичный билиарный холангит (ПБХ) – это хроническое аутоиммунное заболевание печени, характеризующееся деструкцией мелких внутрипеченочных желчных протоков с развитием холестаза, фиброза и цирроза печени в исходе заболевания. Прежде его именовали первичным билиарным циррозом, однако в настоящее время это название является устаревшим. Наряду с первичным склерозирующим холангитом и IgG_4-ассоциированным холангитом, ПБХ относится к группе первичных холестатических заболеваний печени. ПБХ развивается преимущественно у женщин в возрасте 40-70 лет, характерным лабораторным проявлением и диагностическим маркером является обнаружение антимитохондриальных антител (АМА) в сыворотке крови, однако существует и АМА-негативный вариант. Общая заболеваемость и распространенность во всем мире составляют 1,76 и 14,6 на 100 000 человек в год соответственно. Точная этиология заболевания неизвестна, предполагается сложное взаимодействие между генетическими факторами, микробиотой кишечника, возможными ксенобиотиками (лак для ногтей, краска для волос), выражающееся в образовании аутоантител (АМА) к Е2-компоненту пируватдегидрогеназного комплекса (PDC-E2), расположенного на внутренней поверхности митохондрий клеток билиарного эпителия. [1, 2] Также прослежена ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями, в частности синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника. Первые клинические проявления ПБХ неспецифичны и являются проявлением холестаза, при этом субклинически заболевание может протекать в течение многих лет. Выполнение биопсии печени во многом остается «золотым стандартом» диагностики, в особенности при необходимости точной оценки гистологических изменений (например, для определения степени фиброза, при АМА-негативном варианте или дифференциальной диагностике с overlap-синдромом). Морфологически заболевание протекает в виде негнойного деструктивного холангита, выделяют 4 стадии ПБХ: портальная, перипортальная, септальная и цирротическая, – отражающие

последовательность развивающихся изменений. Дифференциальный диагноз, в первую очередь, проводится с другими холестатическими заболеваниями печени. [3]

Целью нашего исследования явилось изучение роли биопсии печени в диагностике ПБХ. Нами были проанализированы чрескожные пункционные биоптаты печени, полученные в течение 4 лет от 33 пациентов с предполагаемым диагнозом ПБХ. Гистологические препараты были окрашены гематоксилином и эозином, и пикросириусом. Морфологическое исследование проводилось с оценкой индекса гистологической активности (ИГА) по Knodell et al. (1981), выраженности фиброза и капилляризации синусоидов, состава, локализации и выраженности воспалительной инфильтрации, степени дуктопении и пролиферации желчных протоков, выраженности жировой и гидропической дистрофии гепатоцитов. Также учитывались клинические данные и результаты лабораторных исследований.

Средний возраст пациентов составил 54,6 лет, из них 31 пациент – женщины, 2 пациента – мужчины. ИГА в среднем составил 7,6 баллов, что соответствует низкой активности процесса, у 12 пациентов (36,4%) – был равен или превышал 9 баллов с максимальным значением в 12 баллов (умеренная активность). При этом у 15 пациентов (45,5%) был обнаружен мостовидный фиброз, а в 4 случаях (12,1%) диагностирован цирроз. Капилляризация синусоидов в 8 случаях (24,2%) была очаговой выраженной, в 3 случаях (9,1%) – диффузной слабо и умеренно выраженной, что отчасти коррелировало с ИГА и степенью фиброза. Выраженность негнойного деструктивного холангита варьировала и находилась в обратной пропорциональной зависимости от выраженности фиброзных изменений. В 10 случаях (30,3%) была отмечена выраженная дуктопения, при этом пролиферация желчных протоков или не наблюдалась, или была очаговой, различной выраженности. Лишь в 1 случае из всех наблюдений отмечалась диффузная выраженная пролиферация желчных протоков. Также в 3 случаях (9,1%) были отмечены признаки, требующие исключения токсического поражения печени (возможно, лекарственного генеза).

Заключение. Таким образом, в подавляющем большинстве исследованных случаев морфологические изменения соответствовали перипортальной и септальной стадиям ПБХ с тенденцией к формированию необратимых изменений гистоархитектоники печени. Выполнение пункционной биопсии позволило установить диагноз, уточнить степень фиброза, заподозрить в нескольких случаях наличие сопутствующей патологии. Хочется подчеркнуть, что достоверная интерпретация обнаруженных изменений была бы невозможна без анализа клинико-анамнестической и лабораторно-инструментальной картины пациента. Стоит также отметить, что разработка единой специальной гистологической шкалы или балльной полуколичественной системы позволит более достоверно оценивать и репрезентировать изменения в печени при ПБХ, что требует проведения новых научных изысканий в этом направлении.

Литература

1. *Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. Primary biliary cholangitis. Lancet. 2024 Sep 14;404(10457):1053-1066. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01303-5. Epub 2024 Aug 28. PMID: 39216494.*
2. *Houri I, Hirschfield GM. Primary Biliary Cholangitis: Pathophysiology. Clin Liver Dis. 2024 Feb;28(1):79-92. doi: 10.1016/j.cld.2023.06.006. Epub 2023 Aug 12. PMID: 37945164.*
3. *Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, Cataldo I, Covelli C, Mangia A, Guido M. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Pathologica. 2021 Jun;113(3):170-184. doi: 10.32074/1591-951X-245. PMID: 34294935; PMCID: PMC8299325.*

Сертаков И.А., Филин А.А., Боронина Д.А.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ДАННЫМ БУЗ ВО ВОПАБ ЗА 2021-2025 ГГ.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

Введение. Хронический эндометрит (ХЭ), представляющий собой воспалительный процесс в слизистой оболочке матки, является серьёзным вызовом репродуктивному здоровью. Отечественные учёные подчеркивают, что распространенность ХЭ при бесплодии варьирует от 2,8% до 56,8%, и указывают его негативное влияние на репродуктивную функцию, особенно в возрасте 25-35 лет [1,2,3]. Мировые данные говорят о высокой, но вариативной встречаемости ХЭ в структуре бесплодия и привычного невынашивания беременности. По данным мета-анализа Ticconi (2024), частота ХЭ у бесплодных женщин составила 19,46 %, а у пациенток с привычным невынашиванием — 37,6 % [4]. При этом, в обзоре Xinyang с соавт. (2025) подчеркивается, что ХЭ часто остается недиагностированным из-за неспецифических симптомов, а его влияние на фертильность опосредовано изменением иммунного профиля эндометрия, нарушением рецептивности и различными нарушениями микробиологического профиля [5].

Материалы и методы. Исследование было произведено на базе кафедры патологической анатомии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. Были проанализированы данные 755 заключений прижизненных патологоанатомических исследований пациенток, имеющие кодировку в соответствии с Международной классификации болезней X пересмотра N71.1 – хроническая воспалительная болезнь матки за последние 5 лет (2021-2025 гг) по материалам БУЗ ВО Воронежское областное патологоанатомическое бюро. При изучении гистологических заключений оценивались возраст пациенток и сопоставление диагноза направляющего и верифицированного. При исследовании возрастных особенностей были применены методы описательной статистики (среднее арифметическая, медиана, стандартное отклонение, минимум, максимум, квартили Q1 и Q3, проверка нормальности распределения по критерию Шапиро-Уилка). При сопоставлении диагнозов по направлению и верифицированных использовался метод каппы Коэна (при сопоставлении кодов МКБ-X), для сопоставления доли указанных клинических диагнозов и гистологических применялись методы чувствительности, специфичности, положительной предсказательной ценности, отрицательной предсказательной ценности, методы отношения правдоподобия положительного и отрицательных результатов

Результаты и обсуждение. Возраст пациенток варьировал от 16 до 75 лет. Средний возраст составил 36,3 года (95% ДИ 35,6–37,0), медиана – 35 лет (95% ДИ 34–36), стандартное отклонение – 9,4 года (95% ДИ 8,9–9,9). Распределение возраста характеризовалось правосторонней асимметрией (коэффициент асимметрии 0,86). Межквартильный размах (Q_1–Q_3) составил 30–43 года.

Распределение пациенток по возрастным группам (интервал 5 лет) было следующим:

- 16–20 лет – 8 (1,1%),
- 21–25 лет – 36 (4,8%),
- 26–30 лет – 138 (18,6%),
- 31–35 лет – 215 (28,9%),
- 36–40 лет – 165 (22,2%),
- 41–45 лет – 101 (13,6%),
- 46–50 лет – 52 (7,0%),
- 51–55 лет – 17 (2,3%),
- 56–75 лет – 11 (1,5%).

Таким образом, наиболее многочисленной была возрастная группа 31–35 лет, наименее – пациентки старше 55 лет.

Для проверки нормальности распределения был применён критерий Шапиро–Уилка и критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лилилфорса. Доверительные интервалы для среднего рассчитаны по формуле $M \pm t \times SE$, для процентов – по методу Клоппера–Пирсона (точный биномиальный метод), что указало на то, что распределение возраста не соответствует нормальному ($p<0,001$) и наблюдается правосторонняя асимметрия, что объясняется встречаемости патологии в молодом возрастах, редко пожилом.

Средний возраст 36,3 года означает, что большинство пациенток находятся в позднем репродуктивном периоде, когда снижение овариального резерва и возрастное ухудшение качества овоцитов уже возможны, а накопленный риск воспалительных заболеваний эндометрия максимален. Медиана (35 лет) практически совпадает со средним, что указывает на симметричность центральной части распределения, но наличие правосторонней асимметрии (коэффициент 0,86) подтверждает, что «хвост» в сторону старших возрастов длиннее, чем в сторону младших. Это ожидаемо: женщин старше 50 лет в выборке мало (всего 3,7%), но они есть, а вот пациенток моложе 20 лет – единицы.

Важно отметить, что 69,7% всех биопсий выполнены женщинам в возрасте 26–40 лет, что согласуется с тем, что это наиболее активная репродуктивная группа. Высокая доля верифицированного хронического эндометрита в этом возрасте (97–99%) подчёркивает значимость ХЭ как одной из ключевых причин нарушений фертильности. Даже в старшей возрастной группе (старше 50 лет) частота ХЭ остаётся высокой (89,3%), что требует включения гистологического исследования эндометрия в алгоритм обследования при постменопаузальных кровотечениях, а не только поиска злокачественных новообразований эндометрия. Разброс возраста от 16 до 75 лет свидетельствует о широком спектре клинических показаний для биопсии: у молодых – чаще вопросы бесплодия и невынашивания, у пожилых – нарушения цикла в перименопаузе, подозрение на гиперплазию, длительное ношение ВМС.

При сопоставлении клинического диагноза хронического эндометрита (указанного в направлении) с результатами гистологического исследования было получено: в 609 случаях клиническое подозрение на ХЭ подтвердилось (истинно положительные), в 28 случаях клинический диагноз ХЭ не нашёл подтверждения при гистологии (ложноположительные), в 86 случаях гистологический ХЭ был выявлен при отсутствии клиниче-

ского подозрения (ложноотрицательные), а в 32 случаях оба метода дали отрицательный результат (истинно отрицательные).

Чувствительность клинического диагноза составила 87,6% (95% ДИ 85,0–90,0%), специфичность – 53,3% (95% ДИ 40,0–66,3%). Положительная предсказательная ценность достигла 95,6% (95% ДИ 94,0–97,0%), отрицательная предсказательная ценность – 27,1% (95% ДИ 19,2–36,5%). Отношение правдоподобия положительного результата (LR+) равнялось 1,88 (95% ДИ 1,43–2,46), отрицательного (LR–) – 0,23 (95% ДИ 0,18–0,30).

Для оценки согласия между клиническим и гистологическим диагнозами были использованы методы диагностической статистики. Построена таблица сопряжённости 2×2, на её основе вычислены чувствительность (способность теста правильно выявлять больных), специфичность (способность правильно исключать заболевание), предсказательные ценности (вероятность наличия/отсутствия заболевания при данном результате теста). Также оценивались отношения правдоподобия (LR+) указывающие, во сколько раз вероятность получить положительный результат теста выше у больного, чем у здорового. Каппа Коэна – мера согласия между двумя номинальными переменными, учитывающая случайное совпадение. Значение κ=0,38 интерпретируется как «удовлетворительное» согласие (по шкале Ландиса и Коха: 0,21–0,40 – удовлетворительное, 0,41–0,60 – среднее). Для всех показателей рассчитаны 95% доверительные интервалы точным методом (Клоппера–Пирсона) или методом нормального приближения с поправкой на непрерывность.

Высокая чувствительность (87,6%) означает, что врачи-акушеры-гинекологи хорошо осведомлены о хроническом эндометрите и включают его в дифференциальный диагноз у подавляющего большинства пациенток, у которых он действительно есть. Это факт, свидетельствующий о правильной клинической настороженности.

Низкая специфичность (53,3%) указывает на то, что почти в половине случаев, когда гистология не подтверждает ХЭ, врач всё равно подозревал его и указал в направлении. Это может объясняться неспецифичностью клинических симптомов ХЭ, которые могут быть вызваны и другими причинами.

Очень высокая положительная предсказательная ценность (95,6%) говорит о том, что если врач заподозрил ХЭ, то с вероятностью 96% гистологическое исследование подтвердит его. Это делает клинический диагноз хронического эндометрита надёжным при положительном результате.

Крайне низкая отрицательная предсказательная ценность (27,1%) является важным показателем. Если врач не указал наличие хронического эндометрита в направлении, то всё равно вероятность его обнаружения составляет 73%. Это означает, что отсутствие клинического подозрения на ХЭ не является основанием для отказа от гистологического исследования.

Выводы.

1. Хронический эндометрит – практически обязательная находка у женщин с бесплодием и нарушениями репродуктивной функции в исследуемой популяции (95,8%). Однако выборка материала была представлена одной базой, что требует общегородского охвата данных гистологических заключений по хроническому эндометриту в г. Воронеже.

2. Клинический диагноз ХЭ обладает хорошей чувствительностью (87,6%), но низкой специфичностью (53,3%). Наиболее важный показатель – низкая отрицательная предсказательная ценность (27,1%), из чего следует необходимость рутинного гистологического исследования эндометрия всем пациенткам групп риска, независимо от клинического предположения.

Литература

1. *Пестрикова Т.Ю., Хамроева У.Ж., Колоусова А.Л. Хронический эндометрит как базовый фактор бесплодия у женщин (обзор литературы). Дальневосточный медицинский журнал. 2024;(3):100-106. DOI: 10.35177/1994-5191-2024-3-17.*
2. *Корнеева И.Е., Назаренко Т.А., Перминова С.Г., Митюрина Е.В., Цыбизова Т.И., Дашиева А.Э. Медико-социальные факторы бесплодия в России. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 65-72.*
3. *Павлюкова С. А. Современные аспекты диагностики хронического эндометрита при бесплодии и синдроме поликистозных яичников / С. А. Павлюкова, Е. Н. Кириллова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № 5. – С. 465–472.*
4. *Ticconi C., Inversetti A., Marraffa S., et al. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Immunology. 2024;15:1427454. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1427454.*
5. *Yan X, Jiao J and Wang X (2025) The pathogenesis, diagnosis, and treatment of chronic endometritis: a comprehensive review. Front. Endocrinol. 16:1603570. DOI: 10.3389/fendo.2025.1603570.*

Т

Тараканова А.В., Абрамов Д.С., Коновалов Д.М.

РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТРЕПАНОБИОПТАТА КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ЦИТОПЕНИЯХ У ДЕТЕЙ

Цитопении у детей являются частой причиной обращения к педиатру и детскому гематологу, и представляют собой актуальную клиническую проблему педиатрии и детской гематологии, поскольку могут быть как транзиторным проявлением инфекционного процесса или дефицитных состояний, так и симптомом жизнеугрожающих заболеваний, а своевременная верификация причины цитопении имеет принципиальное значение для выбора тактики ведения ребенка [1,2]. Цитопении у детей могут быть врожденными и приобретенными, изолированными и сочетанными, вовлекающими сразу несколько ростков, а среди причин выделяют инфекционные, иммунные, лекарственные, дефицитные, наследственные и неопластические факторы. Несмотря на то, что в структуре цитопений у детей преобладают приобретенные формы, связанные с инфекциями и алиментарными дефицитами, аутоиммунными процессами и лекарственным воздействием, все стойкие и сочетанные цитопении требуют мультимодальной диагностики [2].

Диагностический подход при цитопениях у детей основывается на комплексной оценке клинической картины и данных лабораторных исследований, иногда, помимо рутинного общего анализа крови требующей более специфических и трудоёмких исследований, в том числе биохимических, иммунологических, вирусологических, морфологиессиких и генетических исследований [3].

Таким образом, морфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга при цитопениях у детей является одним из инструментов в обширном «диагностическом арсенале». Его применение ограничено кругом определённых клинических сценариев, а результаты в большинстве случаев не могут быть интерпретированы в отрыве от клинической картины. Однако, в отдельных случаях, результаты морфологического исследования могут иметь ключевое значение в диагностике. [4]

В рамках доклада будут рассмотрены изменения, наблюдаемые при наиболее частых причинах цитопений у детей, а также представлены отдельные специфические признаки, являющиеся ключом к диагнозу в отдельных случаях (висцеральный лейшманиоз, парвовирус B19, болезни накопления и другие).

Литература

1. *Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.*
2. *Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, eds. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 7th ed. London: Academic Press; 2022.*
3. *Teachey DT, Lambert MP. Diagnosis and management of cytopenias in children. Pediatr Clin North Am. 2013;60(6):1489-1511. doi:10.1016/j.pcl.2013.08.008 van der Walt J, Orazi A, Arber DA. Diagnostic Bone Marrow Haematopathology. Cambridge University Press; 2021.*

Тонконог Д.В.

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ В ПРЯМОЙ КИШКЕ ПРИ СОЧЕТАНИИ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова, Санкт-Петербург

Введение. Болезнь Гиршпрунга является врожденной аномалией развития кишечника, характеризующейся отсутствием ганглиозных клеток в интрамуральных нервных сплетениях, что приводит к нарушению моторики и хроническим запорам. В то же время вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) обладает тропностью к нейронам и может оказывать влияние на течение заболеваний. Особый интерес представляет изучение роли сосудов микроциркуляторного русла и глиальных клеток ганглиев в патогенезе поражений кишечника при данном сочетании патологий. Взаимодействие указанных структур с вирусными агентами остается недостаточно изученным и требует более детального анализа. Раскрытие этих механизмов открывает новые возможности для понимания патогенеза заболевания и может способствовать совершенствованию подходов к диагностике и лечению. **Целью настоящего исследования** являлось проведение морфологического анализа биоптатов прямой кишки у детей с сочетанием болезни Гиршпрунга и ВЭБ-инфекцией.

Материалы и методы. В исследование были включены биоптаты прямой кишки 15 детей с установленным диагнозом «болезнь Гиршпрунга». Для оценки морфологических изменений применялись стандартные

гистологические методы окрашивания: гематоксилин и эозин, а также окраска по Ван Гизон. Для выявления клеточных и вирусных маркеров использовался иммуногистохимичесий метод. Применялись антитела к кальретинину для оценки нервных элементов, а также к антигенам ВЭБ, вируса простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирусу (ЦМВ).Для более детального анализа клинических особенностей пациенты были распределены на три группы в зависимости от длительности заболевания (от дня установления диагноза до последнего повторного обращения в клинику): менее 2 лет, от 2 до 3 лет и более 3 лет.

Результаты исследования. При морфологическом исследовании во всех случаях отмечалось значительное снижение количества ганглиев: в поле зрения определялись лишь единичные ганглиозные структуры, что соответствует болезни Гиршпрунга.

В стенке прямой кишки выявлялись выраженные склеротические изменения как в слизистой оболочке, так и в мышечном слое. Эти изменения указывали на хроническое течение патологического процесса и ремоделирование тканей. Иммуногистохимическое исследование показало отсутствие экспрессии антигенов вируса простого герпеса и цитомегаловируса во всех исследованных образцах. Вместе с тем в 10 из 15 случаев была выявлена экспрессия антигена ВЭБ. Экспрессия ВЭБ локализовалась преимущественно в эндотелиальных клетках сосудов микроциркуляторного русла, и меньше в нейронах ганглиев кишечной стенки. Наблюдалось повреждение эндотелия капилляров: набухание эндотелиоцитов, и их ядер, повышение проницаемости сосудов. Отмечено пропитывания стенки микрососудов фибрином. В группе детей с длительностью заболевания больше 3 лет, наблюдались смешанные тромбы в периганглионарных капиллярах. В двух случаях выявлена экспрессия антигенов ВЭБ в глиальных клетках, окружающих нейроны, при этом сами нейроны имели измененную морфологию. В одном наблюдении экспрессия антигена ВЭБ была обнаружена в отдельных нервных стволиках. Также во всех случаях наблюдалась выраженная лимфоцитарная инфильтрация тканей, формирование крупных скоплений клеток, напоминающих лимфоидные фолликулы.

Обсуждение. Полученные результаты указывают на возможную значимую роль ВЭБ в патогенезе изменений кишечной стенки при болезни Гиршпрунга. Локализация вирусного антигена в эндотелии сосудов микроциркуляции свидетельствует о поражении капилляров, а так же возможном нарушении трофики структур в стенке кишки. Обнаружение вируса в нейронах и глиальных клетках ганглиев представляет особый интерес, поскольку эти структуры непосредственно участвуют в регуляции моторной функции кишечника. Их поражение может усугублять функциональные нарушения, характерные для болезни Гиршпрунга. Выраженная лимфоцитарная инфильтрация и формирование лимфоидных структур могут отражать характерное воспаление, индуцированное вирусной инфекцией, что отражает особенность морфологической картину заболевания.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что мишенями воздействия ВЭБ являются эндотелиальные клетки сосудов микроциркуляторного русла, нейроны и глиальные клетки кишечной стенки. Взаимодействие ВЭБ с эндотелием микрососудов и клетками нервной системы кишечника, может рассматриваться как один из факторов, модифицирующих течение болезни Гиршпрунга. Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения механизмов взаимодействия вирусной инфекции и врожденных аномалий кишечника. Расширение знаний в данной области может способствовать разработке более эффективных диагностических подходов и стратегий лечения пациентов с данной сочетанной патологией. Кроме того, результаты исследования открывают новые перспективы для понимания роли вирусных факторов в патогенезе болезни Гиршпрунга и формируют основу для последующих научных разработок в этом направлении.

Траль Т.Г.[1,2], Атамниченко А.П.[1], Толибова Г.Х.[1]

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АБОРТИВНОГО МАТЕРИАЛА РАННИХ СРОКОВ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО СПОСОБА ОПОРОЖНЕНИЯ ПОЛОСТИ МАТКИ

[1] *НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта, Санкт-Петербург*

[2] *Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург*

Введение. Прекращение развития беременности на ранних сроках остается глобальной и нерешаемой проблемой гинекологии на протяжении длительного времени. В клинической практике для опорожнения полости матки при неразвивающейся беременности классически использовались хирургические методы – кюретаж и вакуум-аспирации полости матки. Известно, что применение хирургических методов опорожнения полости зачастую сопряжено с нежелательными последствиями и возможными осложнениями, детерминирующими в последующим бесплодие, невынашивание беременности и преждевременные роды. В последнее десятилетие новым при неразвивающейся беременности ранних сроков подходом стало медикаментозное опорожнение

полости матки, однако неэффективность медикаментозного метода встречается в 7-30% случаев у пациенток разного возраста, что диктует необходимость повторного вхождения в полость матки [1,2]. Дискуссионным остаются вопросы о морфологическом исследовании и установлении этиологических факторов после медикаментозного опорожнение полости матки.

Целью исследования явилась сравнительная оценка морфологических характеристик абортивного материала в зависимости от методов опорожнения полости матки.

Материалы и методы. В исследование включены 165 образцов абортивного материала неразвивающейся беременности в сроках от 5 до 8 недель беременности.

Сформировано 2 группы исследования: 1 группа – абортивный материал после вакуум-аспирации полости матки (n=94), 2 группа – абортивный материал после медикаментозного опорожнения полости матки (n=71). При доставке в патологоанатомическое исследование весь материал был промыт проточной водой, удалены свободно лежащие свертки крови, далее материал залит 10% нейтральным формалином с последующей фиксацией в течение 24 часов. Гистологическое исследование проведено по стандартной методике с последующей обзорной окраской гематоксилином и эозином.

Результаты исследования показали, что объем исследованного материал 1 группы составил не менее 5 кубических сантиметров, во 2 группе до 3 кубических сантиметров, и был представлен преимущественно свертками крови и мелкими фрагментами ткани. При гистологическом исследовании микропрепаратов 1 группы выявили наличие гравидарно измененного эндометрия (децидуальной ткани) в 89 (94,7%) случаях, во остальных 5 (5,3%) случаях присутствовала только зона плацентарного ложа и ворсины хориона. Компактный и спонгиозный слои эндометрия присутствовали в 76 (85,4%), спонгиозный слой не верифицировался в 13 (14,6%) случаях на сроках беременности 5-6 недель. Зона плацентарного ложа (фибриноидного некроза эндометрия) определялась в 87 (92,5%) случаях. Признаки обратного развития гравидарного эндометрия были выявлены в 54 (60,7%) образцах. Очаги экссудативно-некротических изменений (от мелкоочаговых до крупноочаговых) диагностированы в 32 (36,0%) случаях. Дистрофические изменения гравидарного эндометрия с очаговым отеком, зернистостью цитоплазмы, нарушением распределения хроматина и анизокорией ядер децидуоцитов были выявлены в 56 (62,9%) исследованиях. Мелко- и крупноочаговые кровоизлияния в исследованном материале присутствовали в 32 (34,0%) случаях.

Во 2 группе гистологическое подтверждение факта маточной беременности с наличием зоны плацентарного ложа и/или ворсин хориона верифицировано в 56 (78,9%) случаях. Зона плацентарного ложа в 52 (92,3%) случаев была представлена крупными фрагментами зоны фибриноидного некроза с отеком, очагами экссудативной инфильтрации или экссудативно-некротических изменений. В 4 (7,1%) случаях зона плацентарного ложа была представлена мелкими фрагментами с выраженными экссудативно-некротическими изменениями и единичными клетками вневорсинчатого трофобласта. Фрагменты децидуальной ткани представлен в 67 (94,4%) случаев, преимущественно мелкими фрагментами с крупноочаговым и диффузным умеренно выраженным и выраженным отеком. Децидуоциты характеризовались умеренно выраженными и выраженными дистрофическими изменениями. Ворсины хориона были представлены только в 15 (21,1%) случаях в разном количестве (от единичных до небольшого количества) с выраженными дистрофическими изменениями, вторичным диффузным умеренно выраженным и выраженным отеком. В 15 (21,1%) случаях биологический материал был представлен мелкими фрагментами не дифференцируемой ткани с выраженными дистрофическими и экссудативно-некротическими изменениями, без морфологической верификации беременности маточной локализации. Результат проведенного гистологического исследования абортивного материала 1 группы позволили подтвердить беременность маточной локализации в 100% случаев, во 2 группе только в 56 (78,9%) случаях. Объективно оценить гистологическое строение ткани и выявить этиологический фактор неразвивающейся беременности в 1 группе было возможно в 89 (94,7%) случаях, вне зависимости от вторичных дистрофических изменений ткани, во 2 группе лишь в 14 (25%) случаях, что обусловлено выраженными вторичными дистрофическими и экссудативно-некротическими изменениями децидуальной ткани и/или отсутствием ворсин хориона.

В первой группе в 5 (5,3%) случаях выявить причину прекращения развития беременности на гистологическом уровне не удалось и было рекомендовано проведение дополнительных диагностических методов. Следует отметить, что во 2 группе при медикаментозном опорожнении полости матки не удалось в 48 (85,7%) исследований в связи с выраженными вторичными изменениями представленного материала подтвердить, что данный биологический материл является неразвивающейся беременностью не удалось в 15 (21,1%) случаях.

Заключение. Медикаментозное опорожнение полости матки является наиболее щадящим методом в клинической практике, к сожалению, гистологическое исследование абортивного материала может быть сопряжено с диагностическими трудностями выявления этиологического фактора, а в некоторых случаях и подтверждения факта самой беременности, что не позволяется провести патогенетически обоснованную терапию

для подготовки женщины к следующей беременности [3,4]. Тем не менее, не смотря на данные особенности, клинические рекомендации МЗ РФ обязывают проведение патологоанатомического исследования абортивного материала независимо от способа опорожнения полости матки для установления маточной беременности и исключения трофобластической болезни [5], что в свою очередь требует высокой квалификации врача патологоанатома.

Литература

1. *Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Михнева Д.А. Безопасное опорожнение матки при неразвивающейся беременности. Наши возможности сегодня // РМЖ. Мать и дитя. 2017. №26. С. 1983-1985.*
2. *Ефремова Е.Г., Константинова О.Д., Никифорова С.А. и др. Оценка эффективности применения медикаментозного метода прерывания неразвивающейся беременности // Оренбургский медицинский вестник. 2017. Т.5, № 4(20). С.55-61.*
3. *Эндометрий в репродукции: оценка функции и возможности коррекции: Руководство для врачей / Под ред. И.Ю. Когана. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 480 с.*
4. *Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Коган И.Ю., и др. Эмбриональные потери: атлас. — М.: StatusPraesens, 2023. — 248 с.*
5. *Искусственный аборт (медицинский аборт) – 2024-2025-2026. Интернет ресурс: https://med-b-kurilskaya-r424.gosweb.gosuslugi.ru/netcat_files/45/136/Klinicheskie_rekomendatsii_iskusstvennyy_abort.pdf*

Трацевская Ж.В., Чеботарев Д.И., Ковригина А.М.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МИЕЛОИДНЫХ НЕОПЛАЗИЙ. В КАКИХ СЛУЧАЯХ НЕОБХОДИМО МНЕНИЕ ПАТОЛОГОАНАТОМА?

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва

Введение. Миелоидные неоплазии (МН) представляют собой разнородную группу клональных заболеваний системы крови, в основе возникновения которых лежит сбой нормальной дифференцировки клетки-предшественницы миелопоэза. МН характеризуются широким спектром клинических, лабораторных и инструментальных признаков, что затрудняет диагностику нозологической принадлежности и требует междисциплинарного подхода. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга (ТБКМ) является одним из обязательных диагностических этапов, поскольку особенности морфологии, гистоархитектоники, иммуногистоархитектоники кроветворной ткани, являются важными параметрами для характеристики и определения нозологических форм МН.

Особенности морфологии и гистоархитектоники элементов миелопоэза при разных нозологических формах МН

За период с 2020 по 2025 гг в ПАО ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России были исследованы 28784 трепанобиоптата костного мозга. По частоте диагностики наиболее многочисленной группой МП, по нашим данным, являются миелопролиферативные новообразования (МПН)-21,6% (6208/28784), включающие в себя Ph+ хронический миелолейкоз и Ph-негативные МПН. Гистологическое исследование ТБКМ включено в главные диагностические критерии Ph-негативных МПН, ключевой особенностью субстрата является морфологическая и гистотопографическая характеристика мегакариоцитарного ростка [1, 2], дополнительными являются изменения гранулоцитарного и эритроидного ростков [1, 2] (таблица 1).

Таблица 1

Особенности морфологии и гистоархитектоники	**Истинная полицитемия**	**Первичный миелофиброз**	**Эссенциальная тромбоцитемия**
Мегакариоциты	Пролиферация полиморфных по размеру клеток с нормо- или гиперлобулярными ядрами, много клеток с «кольцевидным» ядром. Кластеры рыхлые (от 3 и до 15-20 клеток) и единичные плотные.	Пролиферация разного размера клеток с атипичной морфологией, преимущественно гиперлобулярными ядрами, высоким ядерно-цитоплазматическим отношением. Кластеры рыхлые и плотные (от 3 до 8-10 клеток).	Пролиферация преимущественно крупного или гигантского размера клеток с атипичной морфологией, низким ядерно-цитоплазматическим отношением, гиперлобулярным ядром. Кластеры рыхлые (3-6 клеток)
Гранулоцитарный росток	Без изменений или расширен, без нарушения созревания и гистоархитектоники	Расширен, без нарушения созревания и гистоархитектоники, увеличено количество эозинофильных форм	Без изменений (норма)
Эритроидный росток	Расширен, омоложен, кластеризация эритрокариоцитов неполная или отсутствует	Без изменений (норма) или незначительно сужен	Без изменений (норма)

В каждом случае необходима оценка степени ретикулинового фиброза стромы (окраска с использованием импрегнации солями серебра). На втором месте среди МН по частоте диагностики находится группа миелодиспластических синдромов (МДС)- 9,8% (2835/28784), которые включают в себя несколько нозологических форм, в том числе морфологически детерминированные варианты [3] (таблица 2).

Таблица 2

Особенности морфологии и гистоархитектоники	**МДС с избытком бластов**	**МДС, гипопластический вариант (без избытка бластов)**	**МДС с фиброзом стромы**
Мегакариоциты	Признаки дисмегакариоцитопоэза в >10% клеток: клетки с моно-, билобулярными или фрагментированными ядрами; наличие микроформ при ИГХ-исследовании с антителами к CD42b/ CD61.	Признаки дисмегакариоцитопоэза в >10% клеток: клетки с моно-, билобулярными или фрагментированными ядрами; наличие микроформ при ИГХ-исследовании с антителами к CD42b/ CD61.	Дисплазия в одном, двух или трех ростках миелопоэза, степень ретикулинового фиброза стромы MF-2 или MF-3.
Гранулоцитарный росток	Дефицит созревания клеток, атипичное расположение незрелых форм (ALIP), увеличение количества клеток с бластной морфологией (при ИГХ-исследовании с антителами к CD34).	Дефицит/блок созревания клеток, преобладание клеток с незрелой/ бластной морфологией (ИГХ-исследование с антителами к CD34).	
Эритроидный росток	Нередко расширение ростка с признаками дизэритропоэза: морфологические признаки апоптоза, крупные кластеры мегалобластоидных форм.	Признаки дизэритропоэза: неровные контуры ядерной мембраны, плотные кластеры мегалобластоидных форм.	

В каждом случае необходима оценка степени ретикулинового фиброза стромы костного мозга.

Одной из самых сложных групп МП для диагностики являются заболевания из группы МДС/МПН. Морфологический профиль при гистологическом исследовании ТБКМ таких пациентов демонстрирует признаки, характерные как для МДС, так и для МПН, что требует тщательной всесторонней оценки, в том числе с использованием ИГХ-исследования.

Заключение: Гистологическое исследование ТБКМ относится к 5 категории сложности прижизненных патологоанатомических исследований, является трудоемкой диагностической процедурой и не может быть осуществлено без предоставления врачу-патологоанатому клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, кроме того необходима высокая квалификация врача-патологоанатома с опытом работы в гематопатологии. Разработка единого подхода и унификация терминологии описания и заключения при исследовании трепанобиоптатов костного мозга облегчает взаимопонимание между врачами диагностического и клинического звеньев, способствуя своевременному и верному принятию решений в отношении лечения, наблюдения и прогноза заболевания у конкретного пациента.

Литература

1. *Трацевская Ж. В. и др. Развернутая и маскированная истинная полицитемия в структуре Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2020. Т. 13. №. 1. С. 58-66.*
2. *Чеботарев Д. и др. Сопоставление количества атипичных мегакариоцитов, экспрессирующих TGFβF1, со степенью фиброзных изменений стромы костного мозга и остеосклероза у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и различными стадиями первичного миелофиброза //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2022. Т. 15. №. 1. С. 76-84.*
3. *World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Edited by WHO Classification of Tumors Editorial Board. IARCPress 2024, ISBN 9789283245209. Part A. pp 73-89.*

Тихомирова А.С., Баринова И.В., Фаттахов А.Р., Капустина М.В., Беспалова А.Г., Забелина Т.М.

МАЛЬФОРМАЦИЯ СОСУДОВ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ С МАССИВНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

ГБУЗ Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, Москва

Введение. Массивное маточное кровотечение является одним из самых тяжелых осложнений послеродового периода, причиной тяжелых, near miss, состояний родильницы. Причины этого критического акушерского состояния различны, а финальная декомпенсация с развитием ДВС-синдрома универсальна. Представляем клинико-морфологические наблюдения массивных послеродовых кровотечений, а также после попытки пре-

рывания неразвивающейся беременности у пациенток, имевших в анамнезе различные оперативные вмешательства на матке. Источником массивной кровопотери явились мальформации сосудов миометрия с патологической гестационной трансформацией при беременности, а единственным эффективным методом остановки кровотечения – экстирпация матки.

Материалы и методы. Клинический случай 1. Пациентка Б., 39 лет, с массивным маточным кровотечением и экстирпацией матки через 3 часа после четвертого экстренного кесарева сечения в 32 недели 5 дней, с патологическим прикреплением плаценты; 3 года после предыдущего кесарева сечения. При патологоанатомическом исследовании выявлена патология локализации и прикрепления плаценты (placenta praevia, increta), с признаками врастания плаценты в грыжевом мешке, нижнем маточном сегменте, передней и задней стенках цервикального канала с формированием приобретенной сосудистой мальформации в зоне врастания.

Клинический случай 2. Пациентка Ж. 36 лет, с неконтролируемым маточным кровотечением и экстирпацией матки при попытке вакуум-аспирации неразвивающейся беременности в сроке 12 недель. Из особенностей случая – осложнения в виде остатков плацентарной ткани при первой беременности, перфорация матки в области угла при попытке установить внутриматочную спираль, кесарево сечение при второй беременности и многочисленные (более 9) внутриматочные вмешательства по поводу синехий и аменорреи. При патологоанатомическом исследовании выявлена неразвивающаяся беременность с локализацией в области перфорации, структурные особенности патологического прикрепления ворсин хориона и формированием мальформации сосудов миометрия.

Клинический случай 3. Пациентка Г. 37 лет, с массивным маточным кровотечением через 24 часа после первого планового кесарева сечения в 38 недель 4 дня, с плотным прикреплением и локализацией плаценты в области рубца от миомэктомии за 9 месяцев до кесарева сечения. При патологоанатомическом исследовании выявлены структурные особенности мальформации сосудов миометрия, преимущественно – в проекции плацентарного ложа.

Объединяет эти наблюдения выявленная морфологически патологическая трансформация сосудов миометрия в области ранее произведенного оперативного вмешательства. Приобретенные артериовенозные соустия имеют важное клиническое значение вследствие высокой скорости кровотока в них. Сосуды миометрия при мальформации — венозного, артериального и неопределенного типов, неправильно извитые, с неравномерно развитым мышечным слоем, местами – с его полным отсутствием и дистрофическими изменениями сохранившихся мышечных волокон. Физиологические изменения при беременности вследствие воздействия вневорсинчатого трофобласта приводят к фибриноидному некрозу уже измененных гладкомышечных клеток в стенке сосудов, что нарушает естественные процессы, которые запускаются при родоразрешении в стенке матки, а именно сокращению сосудов в зоне плацентарной площадки и инволюции зоны плацентарного ложа. Помимо сокращения стенки сосудов, в естественно протекающем процессе инволюции участвуют также и гладкомышечные клетки миометрия, который у лакунарных вен является собственно стенкой. При наличии изменений и в нем, а именно – замещение рубцовой тканью вследствие перенесенных оперативных вмешательств, миометрий не может эффективно сократиться и сомкнуть просвет сосудов даже под действием введенных сокращающих препаратов.

Заключение. Описанные случаи приобретенной сосудистой мальформации матки как правило сопровождают предшествующее повреждение миометрия при кесаревом сечении, являясь по сути общей реакцией на травматизацию стенки матки и при выскабливании и при миомэктомии. Влияние гормональной трансформации при беременности выводит эти изменения в клинически значимые, нарушающие физиологическую инволюцию в сосудах и в миометрии.

Литература

1. *И.Н. Огризко, О.В. Лысенко, О.В. Лысенко, С.В. Кибик, В.С. Огризко, Ю.А. Сачек, О.В. Силкина. Клинический случай артериовенозной мальформации матки после трофобластической болезни // Проблемы репродукции. 2024, Т. 30, №2, с. 96-101.*
2. *Т.А. Марьянова, М.А. Чечнева, С.Н. Буянова. Артериовенозные мальформации матки // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020, Т. 20, №4, с. 34-40.*
3. *И.Н. Волощук, И.В. Баринова, М.А. Чечнева, Т.А. Марьянова. Сосудистые аномалии матки // Архив патологии. 2022, т. 84, №1, с. 39-44.*

Тихонова Н.Б., Алексанкина В.В., Фокина Т.В., Милованов А.П., Михалёва Л.М.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ, СВЯЗАННЫХ С РУБЦОМ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

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

Введение. Моделирование осложнений беременности имеет принципиальное значение для изучения механизмов развития патологических состояний, выявления факторов высокого риска и предварительной оценки эффективности профилактических и терапевтических подходов до их внедрения в клиническую практику. В последние годы особое внимание уделяется рубцу на матке после кесарева сечения, поскольку его наличие ассоциировано с беременностью в области рубца, нарушениями имплантации, placenta accreta spectrum (PAS), массивными акушерскими кровотечениями и разрывом матки при последующих беременностях. Высокий риск осложнений, связанных с рубцом после кесарева сечения, обусловлен неуклонным ростом частоты оперативного родоразрешения и влиянием рубцовых изменений маточной стенки как на ранние, так и на поздние этапы гестации [1–4].

Современные экспериментальные и трансляционные модели позволяют уточнить, каким образом изменённая ткань рубца влияет на рецептивность эндометрия, процессы децидуализации, инвазию трофобласта и структурно-функциональное состояние миометрия. Вместе с тем каждая из существующих моделей отражает лишь отдельные аспекты патогенеза и не способна полностью воспроизвести течение беременности у человека. Цель настоящего сообщения заключается в рассмотрении основных моделей осложнений беременности с акцентом на патологиях, связанных с рубцом после кесарева сечения, а также в анализе их достоинств и ограничений.

Модели для изучения осложнений беременности. Осложнения беременности развиваются под влиянием множества факторов, что существенно затрудняет их непосредственное изучение в клинических условиях. В связи с этим в современных исследованиях в области репродуктивной биологии и акушерстве применяются такие подходы как клиническое наблюдение, клеточные модели in vitro и экспериментальные модели на животных in vivo, позволяющие воспроизводить ключевые патологические процессы, включая нарушение имплантации, аномальное развитие плаценты, воспалительные изменения, дефекты при заживлении матки и разрыв матки [1–3].

Экспериментальные модели создают условия для строгого контроля времени, локализации и степени повреждения матки с последующим анализом процессов репарации, имплантации и формирования плаценты. Такой подход позволяет более точно оценивать вклад отдельных патогенетических механизмов. При моделировании на животных наиболее широко используются модели на грызунах, поскольку они обеспечивают возможность стандартизированного хирургического повреждения матки, генетической модификации, получения беременности в контролируемые сроки, а также проведения детального морфологического и молекулярного анализа. Подобные модели особенно ценны для изучения того, каким образом повреждение матки изменяет биологию имплантации [1, 3]. Выбор модели должен определяться конкретной научной задачей — будь то исследование заживления рубца, патологической плацентации или отдалённых последствий для плода [2, 3].

Осложнения, связанные с рубцом после кесарева сечения, как особая категория патологии. Осложнения, ассоциированные с рубцом после кесарева сечения, целесообразно выделять в самостоятельную группу, поскольку в их основе лежат одновременно и структурная несостоятельность стенки матки, и патологически изменённая среда имплантации. При сохранении беременности рубцово-изменённая ткань матки может предрасполагать к патологической плацентации и тяжёлым материнским исходам [2, 5]. Это подчёркивает, что рубец является не только анатомическим дефектом, но и функционально значимым патогенетическим фактором.

Экспериментальные данные подтверждают клинические наблюдения. В экспериментальных моделях на мышах в зоне рубца было выявлено уменьшение числа эндометриальных желез, нарушение децидуализации, признаки хронического воспаления и выраженные изменения структуры плаценты, сопровождавшиеся неблагоприятными исходами беременности даже спустя длительный период после оперативного вмешательства [1]. Кроме того, особенности рубца после кесарева сечения тесно связаны с PAS — патологией, характеризующейся аномальной инвазией трофобласта в стенку матки. Большинство попыток моделирования PAS на лабораторных грызунах включают либо предварительное хирургическое вмешательство на матке, либо искусственно вызванный дефицит децидуализации [2].

Значение и возможности существующих моделей на животных. Одним из главных достоинств моделирования является возможность детального последовательного анализа патогенетических механизмов, влияния рубцевания на архитектонику эндометрия, регенерацию миометрия, воспалительную сигнализацию и инвазивное поведение трофобласта [1, 2].

Другим важным достоинством является возможность экспериментальной оценки различных вмешательств, хирургических техник, особенностей репарации, локальных воспалительных реакций, а также перспективных регенеративных подходов [2, 3].

Наконец, подобные модели позволяют выявить влияние ранних нарушений имплантации на более поздние акушерские исходы и обладают несомненным преимуществом перед изолированными клеточными исследованиями [1, 3].

Ограничения и особенности интерпретации. Несмотря на очевидную научную ценность, моделирование имеет ряд существенных ограничений. Прежде всего, ни одна модель на животных не может в полной мере воспроизвести течение беременности у человека. Межвидовые различия касаются анатомии матки, строения плаценты, глубины инвазии трофобласта и особенностей иммунной регуляции на границе мать–плод [2, 3]. В связи с этим, результаты, полученные на лабораторных животных, не могут быть непосредственно экстраполированы в клиническую практику без тщательной клинической верификации [2]. Ещё одним ограничением является выраженная неоднородность рубцов после кесарева сечения у женщин. Качество рубца определяется числом предшествующих операций, техникой ушивания, наличием инфекционных осложнений, индивидуальными особенностями репарации тканей и интервалом между беременностями [5]. В эксперименте же эти разнообразные условия, как правило, редуцируются до одного стандартизированного повреждения, что упрощает анализ, но неизбежно ограничивает клиническую применимость результатов [1, 3].

Кроме того, сохраняется разрыв между патогенетическим пониманием процесса и практическим использованием результатов моделирования в акушерстве. По этой причине наиболее обоснованным представляется интегративный подход, основанный на сочетании экспериментальных данных с результатами ультразвукового исследования, патоморфологического анализа и длительного клинического наблюдения [2, 4].

Заключение. Моделирование осложнений беременности является важнейшим инструментом современных акушерских и репродуктивных исследований, особенно в контексте изучения патологий, связанных с рубцом после кесарева сечения. Экспериментальные модели, прежде всего модели хирургического повреждения матки, представляют большую ценность для анализа механизмов патогенеза и апробации профилактических подходов. Однако интерпретация полученных данных должна осуществляться с обязательным учётом межвидовых различий и сложности клинической картины у человека.

Литература

1. *Zhilang Li, Xiaotao Bian, Yeling Ma, Qian Yang, Wentong Jia, Juan Liu, Feiyang Wang, Ming Liu, Yu-Xia Li, Xuan Shao, Yan-Ling Wang, Uterine Scarring Leads to Adverse Pregnant Consequences by Impairing the Endometrium Response to Steroids, Endocrinology, Volume 161, Issue 11, November 2020, bqaa174, https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa174.*
2. *Ma Y, Hu Y, Ma J. Animal models of the placenta accreta spectrum: current status and further perspectives. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 May 8;14:1118168. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.111816.*
3. *Lee Ng N, Zhang ET. Mouse Model of Surgical Uterine Injury and Subsequent Pregnancy Outcomes. J Vis Exp. 2025 Jun 27;(220). https://doi.org/10.3791/67977.*
4. *Tikhonova N, Milovanov AP, Aleksankina VV, Kulikov IA, Fokina TV, Aleksankin AP, Belousova TN, Mikhaleva LM, Niziaeva NV. Adipocytes in the Uterine Wall during Experimental Healing and in Cesarean Scars during Pregnancy. Int J Mol Sci. 2023 Oct 17;24(20):15255. https://doi.org/10.3390/ijms242015255.*
5. *Сидоров А.Е., Гунин А.Г., Чернышов В.В. Отдаленные риски кесарева сечения: беременность в рубце на матке. Обзор литературы. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (4): 48-56. https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.4.048-056.*

Туманова У.Н.[1], Лукьянова Т.В.[2], Щеголев А.И.[1]

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК ПРИ СЕПСИСЕ

[1]Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

[2]Бюро судебно-медицинской экспертизы имени Д.И. Мастбаума, Рязань

Введение. Сепсис, оставаясь одним из наиболее грозных заболеваний с высокой частотой летальных исходов, вызывает постоянный научно-практический интерес и периодическое коллективное обсуждение появляющихся данных. Согласно решениям третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (сепсис — 3), сепсис определяется как опасная для жизни дисфункция органов, развившаяся вследствие дисрегуляторной реакции макроорганизма на инфекцию [1]. Среди органов-мишеней, поражаемых при сепсисе, важное место занимают почки, являющиеся важным звеном формирования полиорганной дисфункции и недостаточности [2, 3].

Цель работы. Анализ данных литературы и результатов собственных исследований о роли почек в развитии и прогрессировании сепсиса.

Нарушения морфо-функционального состояния почек у больных сепсисом могут быть проявлением как существовавших до сепсиса патологических процессов и заболеваний, так и обусловлены самим сепсисом. Для обозначения последнего используется специальный термин — острое повреждение почек, ассоциированное с сепсисом (ОППАС) (Sepsis-Associated Acute Kidney Injury, SA-AKI) [4]. В этой связи поражения почек,

развивающиеся вследствие непрямых последствий сепсиса, в частности, нефротоксического действия проводимой терапии или абдоминального компартмент-синдрома, не относят к ОППАС. Соответственно диагноз ОППАС правомочен при наличии критериев сепсиса, изложенных в согласованных рекомендациях по сепсису-3, и критериев острого повреждения почек, изложенных в рекомендациях Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO). В настоящее время выделяют две формы ОППАС: раннюю, проявляющуюся в течение 48 часов после развития сепсиса, и позднюю, развивающуюся между 48 часами и 7 сутками.

Точный патогенез ОППАС, к сожалению, до конца не изучен. Основными его звеньями считаются изменения гемодинамики, нарушения микроциркуляции, повреждение эндотелия, воспалительные реакции, окислительный стресс, прямое повреждение клеток почек [5].

Действительно, важным звеном патогенеза поражений почек при сепсисе являются нарушения гемодинамики. Первоначальные изменения системной гемодинамики в виде гипердинамического кровообращения затем сменяются гиподинамическим кровообращением, приводящим к снижению системного сосудистого сопротивления и гипотензии. Именно проявлением последних до настоящего времени считается наличие ишемии почек, отмечаемой на аутопсии в виде так называемых «шоковых почек»: малокровия коркового вещества и полнокровия мозгового вещества. Однако более современные исследования указывают, что при сепсисе общий почечный кровоток может сохраняться или даже увеличиваться, несмотря на развитие острого повреждения почек [5].

По данным литературы, нарушения микроциркуляции в ткани почек при сепсисе обусловлены активацией эндотелиоцитов, приводящей к повышению проницаемости сосудов, адгезии лейкоцитов и микрососудистому тромбозу. Развивающиеся параллельно нарушения вазорегуляции и баланса между сосудорасширяющими средствами, в частности, оксида азота, и сосудосуживающими средствами, в частности, эндотелина-1, проявляются гетерогенностью микрососудистого кровотока. Повреждение и нарушение слоя эндотелиального гликокаликса, и последующая деэндотелиолизация, выявляемые при иммуногистохимическом исследовании препаратов, приводят к прогрессированию нарушений микроциркуляции, развитию микротромбов и кровоизлияний. Развивающееся при сепсисе шунтирование тока крови через более крупные сосуды в обход более мелких капилляров приводит к региональной гипоперфузии и усугубляет тканевую гипоксию, способствуя развитию острого повреждения почек.

Установлено, что инфекционная природа развития сепсиса закономерно запускает компенсаторные процессы воспаления с последующим их переходом в так называемый «цитокиновый шторм» и повреждение ткани почек. Так, под действием молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMPs) и патогеном (PAMPs) происходит активация не только иммунных клеток, но и эпителиоцитов канальцев почек, приводящая к воспалительному каскаду высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как IL-1α, IL-6, IL-8 и TNF-α.

Показано, что подобная чрезмерная воспалительная реакция приводит к повреждению почечных клеток: во-первых, путем индукции пироптоза и некроза эпителиоцитов канальцев, и, во-вторых, путем активации молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) в эндотелии вокругканальцевых капилляров и лимфоцитах с последующей интерстициальной воспалительной инфильтрацией. Установленное на препаратах почек снижение уровня глутатионпероксидазы-4 в сочетании с повышенной концентрацией эндопероксидсинтазы-2 простагландина при ОППАС указывает и на активацию процессов ферроптоза клеток почек при сепсисе.

Кроме того, на основании комплексного морфологического, иммуногистохического (с антителами к каспазе-3) и TUNEL исследования препаратов ткани почек, полученных в течение 30 минут после смерти 19 больных вследствие септического шока в сочетании с анурией, были зарегистрированы признаки апоптоза нефроцитов канальцев, патогенез которого включает ишемию, гипоксию, чрезмерную воспалительную реакция и метаболический стресс. Дополнительно в наблюдениях с ОППАС отмечено усиление воспаления и апоптоза клеток почек путем лактилирования гистонов.

Заключение. Следовательно, имеющиеся данные литературы и результаты собственных исследований указывают на развитие морфо-функциональных изменений почек как компонента полиорганной дисфункции и недостаточности при сепсисе. При этом лечащим врачам и патологоанатомам следует проводить дифференциальную диагностику ОППАС с целым рядом других видов острого повреждения почек.

Литература

1. *Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus defini-tions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // JAMA. 2016; 315 (8): 801-810.*
2. *Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Проценко Д.Н и др. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004.*

3. *Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Мишнёв О.Д. и др. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические аспекты // Архив патологии. 2007. № 4. С. 59-63.*
4. *Zarbock A., Nadim M.K., Pickkers P. et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. Nat Rev Nephrol. 2023; 19(6): 401-417.*
5. *Aguilar M.G., AlHussen H.A., Gandhi P.D. et al. Sepsis-associated acute kidney injury: pathophysiology and treatment modalities. Cureus. 2024; 16(12): e75992.*

Туманова У.Н., Быченко В.Г., Щеголев А.И.

ПОСМЕРТНАЯ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ АНГИОГРАФИЯ В ПЕРИНАТОЛОГИИ

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Введение. Патолого-анатомические вскрытия остаются наиболее объективным методом определения заболеваний и причины смерти, особенно в перинатальном периоде. Именно случаи мертворождения и неонатальной смерти сопряжены с неполной степенью дифференцировки органов и высокой частотой врожденных аномалий развития сердца и сосудов [1, 2], определяющих звенья танатогенеза. Повышению эффективности аутопсии способствует внедрение в танатологическую практику молекулярно-генетических, микробиологических, а также посмертных лучевых исследований. Среди последних особое место занимает компьютерная томография с внутрисосудистым введением контрастного препарата (КТ ангиография, КТА) [3].

Цель работы. Анализ данных литературы и результатов собственных исследований о возможностях проведения и эффективности посмертной КТА тел мертворожденных и умерших новорожденных. Положительным моментом проведения посмертной КТА по сравнению с исследованием пациентов считается возможность пренебречь значительной лучевой нагрузкой, токсическим и аллергическим действием используемых рентгеноконтрастных веществ (препаратов). Наряду с этим, отсутствие процессов кровообращения и прогрессирование развития посмертных (трупных) изменений обуславливает особенности и ограничения проведения посмертной КТА.

Перед проведением КТА нами рекомендуется выполнение нативного КТ исследования для предварительного анализа как общей патологии, так определения наличия и локализации внутренних кровоизлияний, кальцинатов и газа в сосудах с целью исключения артефактов.

Вышеуказанные особенности с обязательным учетом области интереса исследования лежат в основе выбора рентгеноконтрастного вещества и места введения. Согласно данным литературы, для анализа тел погибших плодов и умерших новорожденных в основном используются водорастворимые йодированные вещества, в частности, Iomeprol или 50% Iobitridol) и липофильные вещества, в частности, 6% Angiofil в сочетании с парафином. При этом липофильные вещества следует использовать при бóльшей давности смерти. В наших исследованиях используются йодсодержащие водорастворимые препараты, содержащие не менее 250 мг йода/мл: Оптирей300, Омнипак350, Ультравист300, Ультравист370 или Визипак270.

При определении места введения рентгеноконтрастного вещества следует учитывать наличие прижизненно установленных внутрисосудистых катетеров и область интереса исследования. Предпочтительным местом считается введение через уже имеющиеся состоятельные катетеры. Для анализа тел погибших плодов и мертворожденных рентгеноконтрастное вещество чаще вводят в пуповинные сосуды (через имеющиеся катетеры или путем инъекции). При этом сначала контраст вводят в пуповинную артерию (или артерии), а затем – в пуповинную вену. В ряде случаев весь объем контрастного вещества вводят в пуповинную артерию. При невозможности использования пуповинных сосудов контрастное вещество вводят в полость сердца, целесообразней под контролем УЗИ. Для анализа тел умерших новорожденных контрастное вещество чаще вводят через имеющиеся катетеры или путем инъекции в бедренную вену. Дополнительно или самостоятельно используется введение через сосуды пуповины, через прокол родничка в верхний сагиттальный синус или внутрикостно (через бугристость большеберцовой кости в костный мозг).

В качестве дополнительных моментов, направленных на улучшение заполнения рентгеноконтрастным веществом сосудистого русла и соответственно его КТ визуализации, используются промывание сосудов физиологическим раствором, в том числе вместе с гепарином, перед введением рентгеноконтрастного вещества, введение контраста в положении тела умершего на спине, а затем на животе, проведение непрямого массажа сердца или вращение тела в процессе введения [4].

Согласно данным литературы наиболее эффективный анализ КТ томограмм достигается при проведении трех сканирований: первое (нативное) — до введения рентгенокортрастного вещества), второе – после введения контраста в пуповинные артерии и третье – после введения контраста в пуповинную вену. На основании ана-

лиза данных посмертной КТА 23 плодов, погибших на сроках от 106 дней до 28 недель гестации, было установлено частичное контрастирование артериальной сети в 65% наблюдений и полное контрастирование венозной сети – в 75% случаев.

Имеющиеся в литературе отдельные публикации указывают на улучшение посмертной диагностики врожденных аномалий развития и заболеваний [5]. Так, на основании посмертной КТ ангиографии тел плодов после самопроизвольного или индуцированного выкидыша отмечена достаточная визуализации всех четырех камер сердца и крупных сосудов у 29 (87,9%) из 33 обследованных плодов. По данным регрессионного анализа лучшая визуализация сердца и сосудов отмечалась после введения контрастного вещества непосредственно в полость сердца и не зависела от срока гестации, длительности посмертного периода и наличия аномалий сердца. Авторами отмечено совпадение данных посмертной КТА и результатов аутопсийного исследования в двух наблюдениях (аномалия Эпштейна, гипоплазия левого желудочка с коарктацией аорты) и КТА гиподиагностика дефекта межжелудочковой перегородки в трех наблюдениях.

В результате посмертной КТА тел 16 плодов и 4 умерших новорожденных с пренатально при помощи УЗИ отмеченными врожденными аномалиями сердца или пороками легких были диагностированы синдром гипоплазии левого или правого желудочка, тетрада Фалло, атрезия легочной артерии, транспозиция магистральных сосудов, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, дефект аортолегочной перегородки,

Заключение. Таким образом, имеющиеся данные литературы и результаты собственных исследований указывают на достаточно высокую эффективность посмертной КТА для визуализации поражений сосудов и сердца у погибших плодов, мертворожденных и умерших новорожденных, что позволяет ее рекомендовать в качестве предварительного этапа патолого-анатомического вскрытия.

Литература

1. *Jacobs M.L., Mavroudis C. Anomalies of the coronary arteries: nomenclature and classification // Cardiol Young. 2010; 20 (Suppl 3): 15-19.*
2. *Дан В.Н., Щеголев А.И., Сапелкин С.В. Современные классификации врожденных пороков развития сосудов (ангиодисплазий) // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского. 2006; 4: 28-33.*
3. *Tumanova U.N., Shchegolev A.I. The role and place of thanatoradiological studies in the pathological examination of fetuses and newborns // Bull Exp Biol Med. 2022; 173 (6): 691-705.*
4. *Tumanova U.N., Lyapin V.M., Bychenko V.G. et al. Postmortem computed tomography angiography of newborns //. Bull Exp Biol Med. 2020; 170 (2): 268-274.*
5. *Votino C., Cannie M., Segers V. et al. Virtual autopsy by computed tomographic angiography of the fetal heart: a feasibility study // Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 39 (6): 679-684.*

Тутынина А.А., Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., Логинова Н.В.

СВЯЗЬ ОТНОСИТЕЛЬНОГО КОЛИЧЕСТВА MDM2-ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПРОГНОЗА ПРИ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России), Киров

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) представляет собой агрессивную, высокогетерогенную опухоль. Возможности иммунохимиотерапии по протоколу R-CHOP считаются неудовлетворительными у 40% пациентов. Использование международного прогностического индекса (МПИ) не всегда позволяет эффективно стратифицировать пациентов на группы риска. В последние годы востребован поиск биологических факторов прогноза, которые могли бы использоваться также и в качестве мишеней для новых таргетных химиопрепаратов [1].

Белок MDM2 (Mouse double minute 2 homolog) является проонкогенным фактором при многих злокачественных заболеваниях. По данным литературы высокий уровень протеина в опухолевых клетках связан с неблагоприятными клинико-лабораторными показателями и прогнозом, а также низкой эффективностью терапии при многих видах солидных опухолей [2, 3, 4]. Исследования прогностического значения экспрессии MDM2 при ДВКЛ малочисленны, результаты не однозначны, в ряде случаев противоречивы.

Цель. Проанализировать связь относительного количества MDM2-экспрессирующих опухолевых клеток с показателями прогноза при ДВКЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 62 пациента (Me — 66 лет) с впервые диагностированной ДВКЛ. Все больные получали химиотерапию по протоколу R-CHOP. Подсчет относительного

количества MDM2-позитивных опухолевых клеток в материале первичных биопсий проводили с помощью иммуногистохимического и морфометрического методов. Статистический анализ включал сравнение показателей пятилетней общей (ОВ) и беспрогрессивной (БПВ) выживаемости (log-rank test), частотный анализ χ^2 Пирсона. Прогностически значимое пороговое количество MDM2-экспрессирующих опухолевых клеток вычисляли с помощью ROC-анализа, оно составило 18%. Согласно ему всех больных разделили на группы с низким (подпороговым, ≤18%) и высоким (надпороговым, >18%) уровнем экспрессии белка.

Результаты. Установлено, что надпороговое количество MDM2-позитивных опухолевых клеток статистически значимо чаще наблюдалось в группах больных с концентрацией ЛДГ выше нормы (p=0,011), с распространенными стадиями заболевания (p=0,037) и высоким/промежуточным высоким риском по МПИ (p=0,049).

Получены статистически значимые межгрупповые различия при расчете ОВ. У больных с надпороговым уровнем маркера ОВ составила 50% по сравнению с пациентами, имевшими низкий уровень экспрессии MDM2 (75%), p=0,035. При оценке БПВ выявлена тенденция к преобладанию рецидивов заболевания и рефрактерности к лечению в группе больных с высоким уровнем экспрессии MDM2 по сравнению с пациентами, имевшими подпороговое содержание, экспрессирующих белок неопластических клеток (62,5% против 42,1% соответственно, p=0,054).

Выводы. Надпороговое количество MDM2-позитивных клеток в биоптатах опухолевой ткани (>18%) связано с высоким уровнем лактатдегидрогеназы, распространенными стадиями заболевания, высоким/промежуточным высоким риском по МПИ, а также низкой ОВ пациентов с ДВКЛ.

Литература

1. *Rosin V.A., Vaneeva E.V., Diakonov D.A. et al. Prognostic value of EZH2-positive tumor cells and CD8 T-lymphocytes of the microenvironment in diffuse large B-cell lymphoma. HemaSphere. // 2025. 30th Congress of European Hematology Association".*
2. *Zhu IY, Lloyd A, Critchley WR, et al. Structure and function of MDM2 and MDM4 in health and disease. Biochem J. // 2025;482(4). doi:10.1042/BCJ20240757.*
3. *Liu T, Gu L, Mui A, et al. An MDM2 degrader shows potent cytotoxicity to MDM2-overexpressing acute lymphoblastic leukemia cells with minimal toxicity to normal cells/tissues. Cancer Lett. // 598:217126. doi:10.1016/j.*
4. *Zafar A., Jawad K.M., Naeem A. MDM2 — an indispensable player in tumorigenesis. Molecular Biology. // 2023;50:6871–6883. doi.org/10.1007/s11033-023-08512-3.*

Тертычный А.С.[1], Ахриева Х.М.[2], Коган Е.А.[1]

МОЖЕТ ЛИ ПАТОЛОГОАНАТОМ ПОСТАВИТЬ ДИАГНОЗ ВЗК?

[1]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва

[2]ФГБОУ ВО Ингушский государственный университет, Магас, Республика Ингушетия

Гистопатологический диагноз при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) считается одним из краеугольных камней диагностики, однако его точность не является абсолютной и сильно зависит от клинического контекста, качества забора материала и опыта патологоанатома [1]. Окончательный диагноз считается точным только тогда, когда гистологические данные интегрированы с клиническими симптомами, эндоскопией, лабораторными тестами и данными методов визуализации (МРТ, УЗИ).

По результатам проведенного нами исследования по проведению диагностики оцифрованных препаратов на интернет-платформе [2] патологоанатомы правильно смогли идентифицировать язвенный колит (ЯК) в 74% случаев, а болезнь Крона (БК) — в 64% случаев на основании изучения первичных биопсий. Точность диагностики БК ниже, чем ЯК, так как болезнь Крона часто носит сегментарный характер и затрагивает глубокие слои стенки кишки, которые недоступны при обычной биопсии. Язвенный колит чаще ограничен слизистой оболочкой, что делает его более «удобным» для исследования под микроскопом [3].

Точность диагностики ВЗК возрастает с 66% до 92%, если проводятся лестничные биопсии (по 2-3 биоптата берутся из всех отделов толстой кишки и дистальных отделов подвздошной кишки), а не просто берется пара случайных биоптатов [4].

Примерно в 10–15% случаев даже при соблюдении всех технических требований патологоанатом не может однозначно провести дифференциальный диагноз между ЯК и БК, что приводит к диагнозу «ВЗК неклассифицируемое» (IBDU) или «неопределенный колит» при исследовании операционного материала.

На ранних стадиях (первые 2-3 недели заболевания) характерные признаки (например, нарушение структуры крипт) могут отсутствовать, что затрудняет постановку диагноза.

Многие состояния могут имитировать ВЗК: инфекции (например, амебиаз, туберкулез), лекарственные поражения (НПВП, химиотерапевтические препараты и др.), а также ишемические повреждения кишечника.

Терапия может изменить классическую картину (например, превратить непрерывное воспаление при ЯК в сегментарное), что может привести к ошибочному диагнозу болезни Крона [5].

Патологоанатом может подтвердить диагноз ВЗК, но для этого ему требуется тесное взаимодействие с клиницистом и эндоскопистом. Максимальная точность достигается при соблюдении протокола забора материала (минимум две биопсии из пяти или шести сегментов кишечника, включая подвздошную кишку), эндоскопического описания и предоставлении полной клинической картины. В сложных случаях рекомендуется пересмотр стекол патологоанатомом-экспертом в области патологии ЖКТ.

Литература

1. *Современные подходы в морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника / А.С. Тертычный, Х.М. Ахриева, Е.А. Коган [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, № 2.*
2. *Оценка качества биопсийной морфологической диагностики воспалительных заболеваний кишечника по цифровым изображениям / Х.М. Ахриева, Е.А. Коган, А.С. Тертычный [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 21-28.*
3. *Новый взгляд на структурную перестройку слизистой оболочки толстой кишки и стадии хронического колита при воспалительных заболеваниях кишечника / Х.М. Ахриева, Е.А. Коган, А.С. Тертычный [и др.] // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 6. – С. 14-19.*
4. *Анализ применения современных гистологических критериев диагностики болезни Крона и язвенного колита на биопсийном материале / Х.М. Ахриева, А.Б. Казумова, Н.В. Пачуашвили [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2025. – Т. 14, № 3. – С. 25-32.*
5. *Диагностическая ценность биоптатов подвздошной кишки у больных с подозрением на болезнь Крона / А.С. Тертычный, Х.М. Ахриева, Н.В. Пачуашвили [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2025. – Т. 35, № 5. – С. 61-72.*

Тебенькова А.А.[1,2], Гиоева З.В.[1]

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОПТИМИЗАЦИИ БИОПСИЙНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

[1]НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

[2]ООО Международная лаборатория патоморфологии «Лабораторуар Де Жени», Москва

Введение. Желудочно-кишечный тракт является одним из наиболее частых объектов биопсийного исследования при подозрении на системный амилоидоз. Различные типы амилоидоза характеризуются специфическими особенностями гистоанатомического распределения амилоидных депозитов в гастроинтестинальном тракте. В связи с этим правильный выбор участка биопсии имеет ключевое значение для своевременной и точной диагностики заболевания.

Цель. Выявить гистоанатомические особенности распределения амилоида в различных отделах желудочно-кишечного тракта для оптимизации алгоритмов биопсийной диагностики системного амилоидоза.

Материалы и методы. Проанализированы 114 наблюдений амилоидоза желудочно-кишечного тракта: 24 случая поражения желудка (11 аутопсийных и 13 биопсийных), 37 — двенадцатиперстной кишки (16 аутопсийных и 21 биопсийный), 53 — толстой кишки (16 аутопсийных и 37 биопсийных).

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 последующим проведением световой и поляризационной микроскопии.Иммуногистохимическое исследование выполнено на автоматизированной системе Leica BOND-Max с использованием антител к Р-компоненту амилоида, транстиретину (Cloud-Clone Corp), AL kappa (Leica, Novocastra), AL lambda (Leica, Novocastra) и АА амилоиду (Cloud-Clone Corp).

Результаты и обсуждение. Среди 114 включённых наблюдений мужчины преобладали во всех трёх локализациях: при поражении желудка — 13 (54,2%), двенадцатиперстной кишки — 21 (56,8%), толстой кишки — 34 (64,2%).

По данным иммуногистохимического типирования, AL амилоидоз являлся наиболее распространённым типом и в совокупности составил 59,6% всех наблюдений. ALλ тип выявлен в 42 случаях (36,8%): в желудке — 9 (37,5%), в двенадцатиперстной кишке — 12 (32,4%), в толстой кишке — 21 (39,6%). ALκ тип диагностирован в 26 наблюдениях (22,8%): 3 (12,5%), 8 (21,6%) и 15 (28,3%) соответственно. Оба типа AL амилоидоза демонстрировали сходные морфологические характеристики и паттерны распределения депозитов без статистически значимых межгрупповых различий.

АА амилоидоз верифицирован в 33 случаях (28,9%) и характеризовался выраженной топографической неоднородностью. В желудке данный тип амилоида верифицирован в 8 наблюдениях (33,3%), в двенадцатиперстной кишке — в 13 (35,1%), причём во всех случаях отмечалось тотальное вовлечение всех слоёв кишечной стенки. В толстой кишке АА амилоидоз выявлен в 12 наблюдениях (22,6%), при этом вовлечение собственной пластинки слизистой оболочки имело место лишь в 50% из них, что существенно снижает вероятность обнаружения депозитов при поверхностной биопсии.

Транстиретиновый (ATTR) амилоидоз был наименее распространён — 13 наблюдений (11,4%) — и отличался наиболее вариабельным характером амилоидных депозитов.

При поражении желудка (4 случая; 16,7%) собственная пластинка слизистой вовлекалась в 50% наблюдений, тогда как мышечная пластинка и подслизистый слой были поражены в 100% случаев. При дуоденальной локализации (4 случая; 10,8%) вовлечение ни собственной, ни мышечной пластинок не обнаружено; депозиты определялись исключительно интраваскулярно. При поражении толстой кишки (5 случаев; 9,4%) собственная пластинка вовлекалась в 25%, мышечная — в 80% наблюдений. Характерным и диагностически значимым признаком ATTR-амилоидоза во всех локализациях являлось преобладание интраваскулярного отложения амилоида, что может служить ориентиром для предварительной типизации без применения иммуногистохимии.

Заключение. Проведённое исследование показало, что AL-амилоидоз является ведущим типом поражения желудочно-кишечного тракта, выявленным в 37,5% желудочных, 54,0% дуоденальных и 67,9% колоректальных наблюдений. Каждый из изученных типов амилоидоза характеризуется специфическим топографическим паттерном распределения депозитов, что имеет непосредственное практическое значение для выбора оптимальной тактики биопсийного исследования.

При клиническом подозрении на АА амилоидоз наиболее информативным является забор материала из желудка или двенадцатиперстной кишки ввиду тотального характера поражения стенки в этих отделах.

Для повышения диагностической чувствительности биопсии во всех случаях целесообразно обеспечивать захват подслизистого слоя, что особенно критично при ATTR-амилоидозе, при котором поверхностные биоптаты могут не содержать депозитов. Выявленный признак исключительно интраваскулярного отложения при ATTR-амилоидозе у пациентов старших возрастных групп представляет самостоятельную диагностическую ценность и может быть использован. Внедрение предложенных дифференцированных алгоритмов биопсии позволит повысить чувствительность прижизненной диагностики системного амилоидоза и сократить время до верификации диагноза и начала патогенетической терапии.

Регистрационная форма участника VII Съезда Российского общества патологоанатомов в рамках Первой Национальной Ассамблеи Патологов и Гистотехнологов	
Ф.И.О. (полностью)	**Тебенькова Анна Андреевна**
Место работы	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 ООО Международная лаборатория патоморфологии «Лабораторуар Де Жени»
Должность	Младший научный сотрудник, врач-патологоанатом
Ученая степень, звание	-
Контактный телефон	89531378646
E-mail	tebenkova.ann@yandex.ru
Почтовый адрес (с индексом)	123060, Москва, ул. Берзарина 32 кв. 675
Форма участия (ненужное удалить)	Устный доклад
Номер программного вопроса	2- Патологическая анатомия неинфекционных, инфекционныхи паразитарных заболеваний.
Название заявленного доклада	Морфологическое основы оптимизации биопсийной диагностики системного амилоидоза в желудочно-кишечном тракте.
Авторы доклада (фамилию докладчика подчеркнуть)	А.А.Тебенькова, З.В.Гиоева

Тараканова А.В., Абрамов Д.С., Коновалов Д.М.

РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТРЕПАНОБИОПТАТА КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ЦИТОПЕНИЯХ У ДЕТЕЙ

Введение. Цитопении у детей представляют собой гетерогенную группу состояний, включающую как транзиторные изменения на фоне инфекционных и иммунных процессов, так и проявления тяжелых заболеваний. [1] Дифференциальная диагностика цитопений требует комплексного подхода с использованием клинических, лабораторных, иммунологических, молекулярно-генетических и морфологических методов исследования. [2,3]

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 102 трепанобиоптатов костного мозга у детей (0 – 17 лет) с цитопениями различного генеза, поступивших на исследование в патологоанатомическое отделение НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева в 2025 году. Средний возраст пациентов составил 10,6 лет. Наблюдалось минимальное преобладание пациентов мужского пола — 59 (57,9%) против 43 (42,1%) женского пола. Морфологическое исследование включало оценку клеточности костного мозга, количесвтенных изменений и признаков диспоэза ростков гемопоэза, наличия диспластических изменений, опухолевого поражения, признаков инфекционного поражения и других патологических изменений.

Среди направительных диагнозов преобладали смешанные цитопении. Клинический диагноз «аплазия кроветворения» был установлен у 17 пациентов, из которых подтвердился в 15 случаях. Изолированная тромбоцитопения отмечалась у 10 пациентов, включая 4 случая идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Изолированная анемия наблюдалась у 4 пациентов, включая гемолитическую анемию. Изолированная лейкопения выявлена у 3 пациентов. У 8 пациентов обследование проводилось в связи с предполагаемыми иммунодефицитными состояниями, а у 3 пациентов в контексте системных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит).

Результаты. По результатам морфологического исследования аплазия гемопоэза выявлена в 35 случаях. Признаки миелодиспластических новообразований (МДН) выявлены у 4 пациентов, включая 2 случая МДН, ассоциированных с цитотоксической терапией у пациентов с ЗНО других локализаций, 1 случай МДН, ассоциированный с синдромом Дауна и 1 случай МДН с делецией 7q. В одном случае морфологические признаки соответствовали мегакариобластному лейкозу у пациента с синдромом Дауна. Признаки поражения костного мозга субстратом мастоцитоза обнаружены у 1 пациента.

Признаки гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза выявлены у 2 пациентов. У двух пациентов, проходивших лечение агонистами рецепторов ТПО при ИТП были выявлены признаки миелофиброза. Инфекционные изменения обнаружены у 4 пациентов, включая случаи парвовирусной инфекции B19 и висцерального лейшманиоза. Поражение костного мозга при болезнях накопления выявлено у 2 пациентов.

В остальных случаях (62; 60,8%) морфологическое исследование не выявило специфических изменений гемопоэтической ткани и носило преимущественно описательный характер как часть комплекса диагностических мероприятий для дальнейшей диагностики в сочетании с клинико-лабораторными данными.

Выводы. Морфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга обладает высокой диагностической значимостью при аплазии кроветворения, миелодиспластических синдромах, гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и ряде инфекционных и метаболических заболеваний. В большинстве случаев интерпретация морфологических изменений требует комплексной оценки с учетом клинических и лабораторных данных, однако в отдельных наблюдениях именно морфологическое исследование позволяет установить окончательный диагноз. [3]

Литература

1. *Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, eds. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 7th ed. London: Academic Press; 2022.*
2. *Teachey DT, Lambert MP. Diagnosis and management of cytopenias in children. Pediatr Clin North Am. 2013;60(6):1489-1511. doi:10.1016/j.pcl.2013.08.008 van der Walt J, Orazi A, Arber DA. Diagnostic Bone Marrow Haematopathology. Cambridge University Press; 2021.*

Тетерина Е.Д., Раденска-Лоповок С.Г.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПРИМЕРЕ СИНДРОМА ШЕГРЕНА

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. Основной тенденцией в развитии отечественного здравоохранения является внедрение цифровых технологий. На данный момент, цифровизация включает в себя не только хранение и передачу медицинской информации, но и ее обработку, которая производится с применением искусственного интеллекта (ИИ). Все чаще подобные методы охватывают диагностическую сферу – обработка данных визуализационных исследований занимает лидирующую позицию в области машинного обучения и компьютерного анализа. Применение технологий ИИ в цифровой патологии выступает в качестве системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) и позволяет выявить закономерности и определенные морфологические паттерны заболевания. [1]

Синдром Шегрена (СШ) является системным аутоиммунным заболеванием, с высоким риском развития лимфопролиферативного заболевания, неизвестной этиологии. Характерно преимущественное поражение экзокринных органов с развитием паренхиматозного сиаладенита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией. Ранняя диагностика данного заболевания является методом профилактики развития неходжкинских лимфом, ввиду высокой иммунологической активности СШ. [3] Для диагностики СШ широко используется биопсия малых слюнных желез.[4] Определение морфологической формы сиаладенита и индекса морфологической активности является важным фактором в постановке диагноза и своевременном назначении терапии.

Целью нашего исследования стало создание базы морфологических изображений, которые станут основой для автоматизированного анализа биоптатов малых слюнных желез.

Материалы и методы. Для исследования была сформирована база данных из 65 пациентов, возрастом от 24 до 68 лет, с клиническим достоверным диагнозом СШ, возрастная медиана – 41 год. Для тестовой модели было включено 17 биоптатов малых слюнных желез. Методы гистологического исследования материала включали в себя стандартную окраску гематоксилином и эозином, окраску пикрофуксином по Ван-Гизону, PAS-реакцию. При микроскопическом исследовании выявлялись морфологические формы, согласно протоколу SICCA (The Sjögren's International Clinical Collaborative Alliance), а именно: очаговый лимфоцитарный сиаладенит (при подозрении на MALT-лимфому проводили иммуногистохимическое исследование), очаговый/склерозирующий лимфоцитарный сиаладенит, неспецифический хронический сиаладенит, склерозирующий сиаладенит, гранулематозное воспаление, дистрофические изменения (сиаладеноз). Отобранные гистопрепараты были отсканированы с помощью системы Aperio AT2 производства Leica Biosystems при увеличении x400, после чего проводилась разметка гистосканов в программе QuPath-0.4.3 с выделением структурных областей по классам: «Нормальная паренхима», «Клетчатка», «Расширенные сосуды», «Выводные протоки», «Склероз», «Воспалительный инфильтрат», «Фокусы воспаления». Разметка производилась с помощью полигональных форм и присвоением определенного класса и цвета для выделенной структуры. В последствии сканы подверглись постобработке с устранением технических погрешностей и уточнения границ аннотированных структур.

Результаты. Нами впервые создан датасет, направленный на изучение структур малых слюнных желез, а также диагностику хронических воспалительных заболеваний.

Из архивного материала Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета был произведен отбор биоптатов с достоверным клиническим диагнозом синдром Шегрена. Таким образом, был сформирован датасет из 800 гистосканов, из которых 600 слайдов было размечено для машинного обучения, 200 слайдов вошли в тестовую модель.

Датасет первоначально был разработан и использован в качестве обучающего ресурса для студентов медицинских ВУЗов, а также молодых врачей-патологоанатомов. Хочется отметить, что создание СППВР на основе нашего биоресурса имеет огромный потенциал, поскольку диагностика СШ представляет кропотливый и времяемкий процесс для врача-патологоанатома. Использование вспомогательного цифрового инструмента сократит время диагностики и ускорит принятие решения о тактике ведения пациентов в клинической практике.

Заключение Применение цифровых технологий и искусственного интеллекта в морфологической практике способно выступить в качестве «второго мнения» для врача-патологоанатома. Такой подход позволит стандартизировать диагностику аутоиммунных и орфанных заболеваний.

Литература

1. *AI Doctor: The Rise of Artificial Intelligence in Healthcare: A Guide for Users, Buyers, Builders, and Investors, First Edition. Ronald M. Razmi. John Wiley & Sons, Inc., 2024. — 368 p. — ISBN: 13: 978-1394240166.*
2. *Shiboski, C. H.; Shiboski, S. C.; Seror, R.; Criswell, L. A.; Labetoulle, M.; Lietman, T. M.; Rasmussen, A.; Scofield, H.; Vitali, C.; Bowman, S. J.; Mariette, X.; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ2017, 69 (1), 35–45. https://doi.org/10.1002/art.39859 .*
3. *Lopes AI, Machado-Neves R, Honavar M, Pereira PR. The role of minor salivary glands' biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome and other systemic diseases. Eur J Intern Med. 2021 Dec; 94:69-72. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.07.012. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34384684.*

Угодникова П.И., Мурадова В.А., Сидоров И.В, Абрамов Д.С.

ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ: ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ, АНАЛИЗ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва

Введение. Внутрисосудистые В-клеточные лимфомы представляют собой редкую и гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний, объединённых общим патогномоничным признаком — пролиферацией опухолевых клеток преимущественно внутри просвета кровеносных сосудов в подавляющем большинстве случаев без формирования экстраваскулярных опухолевых масс. Заболеваемость составляет менее 1 случая на 1 миллион населения в год, медиана возраста — 6–7-я декада жизни [1]. Клиническая картина крайне разнообразна и имитирует широкий спектр системных заболеваний, что обусловливает значительные диагностические трудности и нередко — запоздалую постановку диагноза. Морфологический спектр внутрисосудистых В-клеточных лимфом в настоящее время остаётся недостаточно охарактеризованным: наряду с классической крупноклеточной формой, включённой в классификацию ВОЗ, описаны случаи с мелкоклеточной морфологией опухолевого инфильтрата, нозологический статус которых остаётся дискутабельным [2].

Клинические наблюдения.

Случай 1. Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома с поражением кожи. Больная Р., 69 лет, поступила в экстренном порядке с клинической картиной подострого варикотромбофлебита большой подкожной вены слева. В динамике — нарастание отёков в области живота, бёдер и ягодиц, лихорадка до 38,6°С, одышка, формирование язв и сосудистых звёздочек на коже нижних конечностей. При лабораторном обследовании в анализах крови: анемия III степени, значительное повышение ЛДГ до 2360,0 ЕД/л. При КТ органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия.

Диагноз был установлен при панч-биопсии кожи живота и левой молочной железы. При гистологическом исследовании выявлен активный спонгиозный дерматит с нейтрофильной инфильтрацией дермы, обширными кровоизлияниями и отёком. При иммуногистохимическом исследовании внутри просвета мелких сосудов идентифицирован пролиферат из крупных полиморфных клеток с гиперхромными округло-овальными ядрами. Иммунофенотип опухолевых клеток: CD20+, c-MYC+, CD10+, BCL2+, BCL6(слабо)+, CD5+, Ki-67 — 100%; негативные реакции с CD7, CD4, CD3, perforin, SOX11, cyclinD1, CD23, LEF1. Профиль CD10+/BCL6+/BCL2+ соответствует GCB-подтипу по алгоритму Hans с признаками double-expressor лимфомы (c-MYC+/BCL2+). Аберрантная коэкспрессия CD5 при этом является патогномоничным признаком (рис. 1.). Проведено 6 курсов полихимиотерапии по схеме R-CHOP, затем 5 курсов по схеме R-GemOx с положительной динамикой.

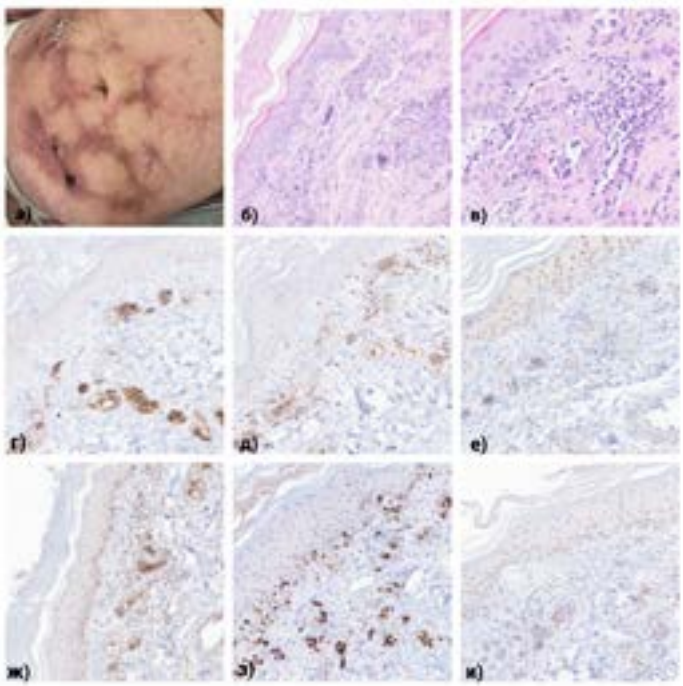


Рис. 1.

а) внешний вид передней брюшной стенки больной;

б-в) окрашивание гемотоксилин-эозином кожи х400;

г-и) игх-исследование кожи с внутрисосудистым расположением опухолевых клетках, где положительная экспрессия

г) с CD20 ,

д) с CD5,

е) с Bcl6,

ж) Bcl2, и) c-Myc,

з) уровень экспрессии Ki67 в клетках опухоли.

Случай 2. Внутрисосудистая мелкоклеточная В-клеточная лимфома с поражением лимфатического узла (неклассифицируемая). Больная М., 37 лет. С июня 2024 г. — артралгии, миалгии, ночные поты. С сентября 2024 г. — увеличение шейных, аксиллярных и паховых лимфатических узлов до 2,0 см. В зимний период — потеря массы тела на 33 кг, геморрагическая сливная сыпь на коже нижних конечностей. Показатели общего и биохимического анализов крови — без отклонений.

При экстирпации шейного лимфатического узла (апрель 2025 г.) гистологически выявлена полная утрата архитектуры за счёт мелкоклеточного лимфоидного инфильтрата с нодулярным рисунком строения. Лимфоциты содержали скудную базофильную цитоплазму, округлые или угловатые ядра с гранулярным хроматином; определялись единичные центробласты, зоны гиалиноза и закапсульное распространение инфильтрата. Характерной особенностью являлось преимущественно интраваскулярное расположение опухолевого инфильтрата. Иммунофенотип: CD20+, CD79a+, PAX5+, CD5+, BCL2+ в нодулярных скоплениях В-лимфоцитов; CD23−, cyclinD1−, SOX11−, LEF1−, BCL6−; CD10-позитивные клетки расположены разрозненно; единичные CD30+ активированные клетки; Ki-67 — 10% (рис. 2). Данный иммунофенотип позволил исключить лимфому из клеток мантии (CyclinD1−, SOX11−), что в последующем было подтверждено отсутствием перестройки гена CCND1 при исследовании методом FISH, хронический лимфолейкоз/лимфому из малых лимфоцитов (CD23−, LEF1−) и фолликулярную лимфому (BCL6−, CD10 разрозненно).

При повторной экстирпации лимфатических узлов (ноябрь 2025 г.) на фоне прогрессирующей лимфаденопатии с вовлечением внутрибрюшных и забрюшинных групп (до 3,0 см) — аналогичная морфологическая картина. Исследование клональности (июль 2025 г.) подтвердило В-клеточную клональность по реаранжировкам генов тяжёлых цепей иммуноглобулинов. В динамике развились почечная недостаточность, тромбоцитемия и анемия средней степени тяжести. Случай расценён как неклассифицируемая мелкоклеточная В-клеточная лимфома с коэкспрессией CD5 и преимущественно интраваскулярным расположением опухолевого инфильтрата. Проводится иммунохимиотерапия по программам monoR и RB с положительной динамикой.

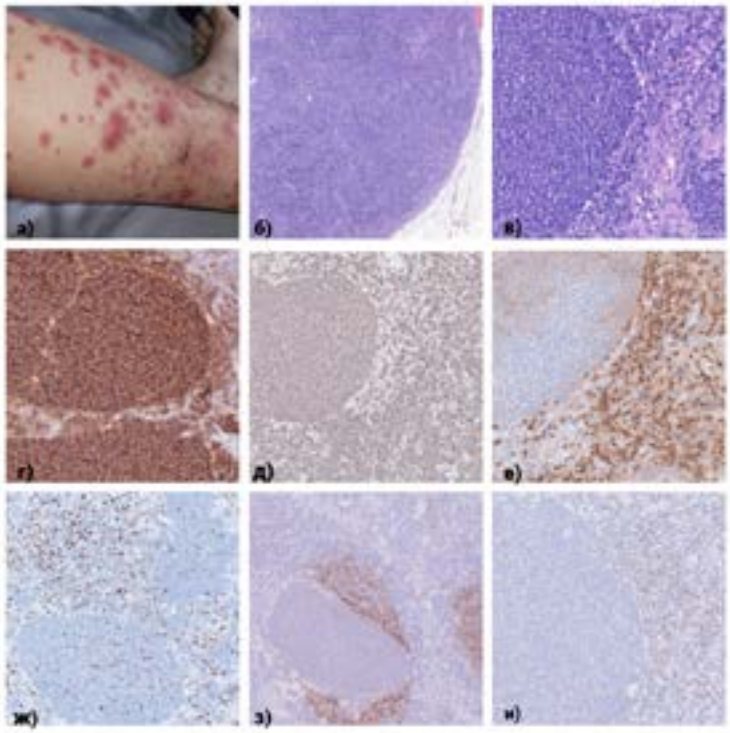


Рис. 2.

а) внешний вид ног больной;

б-в) окрашивание гемотоксилин-эозином лимфатического узла х400;

г-и) игх-исследование кожи с внутрисосудистым расположением опухолевых клетках, где

г) положительная экспрессия с CD20,

д) положительная экспрессия с CD5,

е) отрицательная экспрессия с CD3,

ж) уровень экспрессии Ki67 в клетках опухоли,

з) отрицательная экспрессия с CD23,

и) отрицательная экспрессия с CyclinD1.

Обсуждение. Представленные наблюдения демонстрируют противоположные полюса морфологического спектра внутрисосудистых В-клеточных лимфом. Первый случай соответствует классической интраваскулярной крупноклеточной В-клеточной лимфоме согласно классификации ВОЗ: агрессивное клиническое течение, высокий пролиферативный индекс (Ki-67 100%), GCB-иммунофенотип с признаками double-expressor лимфомы. Диагноз был установлен посредством панч-биопсии кожи — метода, признанного ключевым инструментом прижизненной диагностики данной нозологии. Примечательно, что первоначально заболевание манифестировало под маской тромбофлебита, что подчёркивает значимость биопсии кожи при неясных системных заболеваниях с кожными проявлениями.

Второй случай представляет значительно большую диагностическую сложность. Мелкоклеточная морфология опухолевого инфильтрата с нодулярным рисунком строения, низким пролиферативным индексом (Ki-67 10%) и преимущественно интраваскулярным расположением клеток не укладывается в рамки ни одной из общепризнанных нозологических единиц. Коэкспрессия CD5 при отсутствии CD23 и LEF1 исключает хронический лимфолейкоз/лимфому из малых лимфоцитов; отрицательные реакции с CyclinD1 и SOX11 и отсутствие перестройки гена CCND1— лимфому из клеток мантии. Феномен интраваскулярного расположения мелких В-лимфоцитов может рассматриваться в контексте концепции моноклонального В-клеточного лимфоцитоза с интраваскулярным распределением — состояния, при котором клональные В-лимфоциты с иммунофенотипом, перекрывающимся с хроническим лимфолейкозом, демонстрируют преимущественно внутрисосуди-

стую локализацию без типичных признаков зрелой В-клеточной лимфомы [3]. Подтверждённая В-клеточная клональность по реаранжировкам IgH, прогрессирующая лимфаденопатия и системные проявления (почечная недостаточность, геморрагический синдром) свидетельствуют об агрессивном биологическом поведении, несмотря на низкий Ki-67.

Заключение. Представленные клинические наблюдения иллюстрируют широкий морфологический спектр внутрисосудистых В-клеточных лимфом — от классической агрессивной крупноклеточной формы с поражением кожи до редкого неклассифицируемого мелкоклеточного варианта с преимущественно интраваскулярным расположением опухолевого инфильтрата в лимфатическом узле. Оба случая демонстрируют исключительную диагностическую сложность данной группы заболеваний, необходимость комплексного морфологического и иммуногистохимического исследования, а также важность молекулярно-генетического подтверждения клональности. Расширение представлений о морфологических вариантах внутрисосудистых В-клеточных лимфом, включая редкие мелкоклеточные формы с нетипичным иммунофенотипом, является актуальной задачей современной гематопатологии.

Литература

1. *García CR, Campuzano DM, Ruiz ABG, Moreno ES, González SM, Pia JMC, Lapiedra RA, Fontestad NR. Intravascular Large B-Cell Lymphoma: Clinicopathological Characteristics and Outcomes. Eur J Haematol. 2026 Mar 23. doi: 10.1111/ejh.70170. Epub ahead of print. PMID: 41872720.*
2. *Rahmani M, Halene S, Xu ML. Small Cell Variant of Intravascular Large B-Cell Lymphoma: Highlighting a Potentially Fatal and Easily Missed Diagnosis. Biomed Res Int. 2018 Apr 3;2018:9413015. doi: 10.1155/2018/9413015. PMID: 29850589; PMCID: PMC5903319.*
3. *Ryan CE, Ahn IE, Sekar A, Rawstron A, Almeida J, Martin-Subero I, Parry EM, Alcoceba M, Calado DP, Orfao A, Langerak AW, Veelken H, Langerbeins P, Stephens DM, Parikh SA, Niemann CU, Roulland S, Stamatopoulos K, Slager SL, Shanafelt T, Ghia P, Okosun J, Davids MS. State of the art biology, progression, and clinical management of monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): consensus report from the Intercepting Blood Cancers Workshop Committee. Blood Cancer J. 2025 Aug 29;15(1):148. doi: 10.1038/s41408-025-01341-6. PMID: 40883275; PMCID: PMC12397339.*

Ф

Федотова Е.П., Красногорская О.Л., Волкова К.П., Насыров Р.А.

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ВАСКУЛИТ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ У ДЕТЕЙ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ) — группа системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся хроническим воспалением стенок мелких сосудов с частым вовлечением легких и почек. В сыворотке крови у подавляющего большинства таких больных (90%) определяются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Среди экстракапиллярного и быстропрогрессирующего гломерулонефритов более половины (55%) приходится на АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) и симптомами системного васкулита [1] . Разработанные и утвержденные принципы ранней диагностики АНЦА-васкулитов привели к улучшению результатов лечения пациентов и повышению выживаемости заболевших, как взрослых, так и детей, что привело к смещению проявлений заболевания от острой фазы воспаления, к стадии хронических заболеваний почек (ХБП) [1,2,3]. Новые стратегии лечения ААВ диверсифицируют точки воздействия цитостатиков и моноклональных антител на иммунокомпетентные клетки с одновременным подавлением В-клеточных субпопуляций и ремоделируя В-клетки с иммуномодулирующим механизмом воздействия на иммунную систему в целом [2,3].

Цель исследования. Провести сравнительный анализ структурных изменений в ткани почки на нефробиопсийном и аутопсийном материале у детей с АНЦА-ассоциированным васкулитом.

Материалы и методы. На базе кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. проф.Д.Д. Лохова и патологоанатомического отделения Клиники СПбГПМУ проанализированы истории болезни, протоколы 3-х аутопсий и 22 нефробиопсии с ААВ за период 2014-2024 годы.

Результаты. За десятилетний период в патологоанатомическом отделении было просмотрено по стандартной методике с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием 588 нефробиопсий детей разного возраста с патологией почек; АНЦА –ГН морфологически подтвержден в 22 наблюдениях, представляя довольно редкое заболевание (0,4%). В таблице 1 представлен возраст детей с АНЦА-ГН, где видно, что незначительно превалировали девочки над мальчиками, составляя 13 и 9 соответственно. Примечательно, что чаще всего заболевание дебютировало в подростовом и юношеском возрасте (18 случаев) и значительно реже в младшем и дошкольном возрасте (4 случая).

Таблица 1

	2014-2024 г.г.	
Возраст	**Количество пациентов**	
	девочки	**мальчики**
Дошкольный (3-6 лет)	1 (5%)	1 (5%)
Младший школьный (7-10 лет)	2 (10%)	-
Подростковый (11-14 лет)	4 (18%)	1 (5%)
Юношеский (15-17 лет)	6 (27%)	7 (30%)
Общее число	13 (60%)	9 (40%)

Необходимо отметить, что все дети разных возрастных групп до проведения нефробиопсии уже получили курс цитостатической, гормональной и биологичекой терапии, что было обусловлено тяжестью и остротой воспалительного процесса (легочное кровотечение), требующего проведения реанимационных мероприятий, гемодиализа из-за прогрессирующей почечной недостаточности (ППП). Следовательно активность воспалительного процесса была значительно снижена, а морфологически в исследуемых нефробиоптатах доминировали изменения характерные для продуктивного воспаления. В значительно увеличенных единичных клубочках отмечался сегментарный фибриноидный некроз капиллярной стенки с выходом плазмы в перигломерулярную щель, тромбоз петель капилляров и приносящей артериолы с частичным разрушением или полным отсутствием капсулы Боумена, что отражало высокую степень активности воспалительного процесса. Вокруг пораженных клубочков в интерстиции наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация. В извитых канальцах почки коркового слоя отмечали тубулит с дистрофией и некрозом нефротелия, разрывом и разрушением тубулярной базальной мембраны, перитубулярную лимфоцитарную инфильтрацию интерстиция. В нефробиоптатах детей, независимо от возраста, острые проявления некротизирующего капиллярита (1%) в петлях клубочков, тубулита с тубулоинтерстициальным нефритом (3-5%), чередовались с клеточными (1%), фиброзно-клеточными полулуниями (98%), интерстициальным фиброзом с атрофией канальцев (95%). Анализируя 3 летальных

случая девочек 7,15 и 16 лет нужно отметить, что триггером дебюта заболевания была острая респираторная инфекция, а активность ААВ была чрезвычайно высокой, с дыхательной и почечной недостаточностью, симптомами нарушения мозгового кровообращения. Диагноз АНЦА-ассоциированного васкулита был выставлен на основании обнаружения в крови антител к миелопероксидазе и протеиназе-3. Всем детям была назначена комплексная гормональная, цитостатическая терапия с использованием таргетных моноклональных антител. На фоне лечения активность воспалительного процесса ААВ значительно снизилась, но все они находились на гемодиализе из-за низкой клубочковой фильтрации до 13-15 (мл/мин/1,73 м²) и азотовыделительной функции. Дети умерли от развившегося ДВС-синдрома. После аутопсии гистологически в почках выявлялся быстропрогрессирующий гломерулонефрит с фиброзно-клеточными полулуниями от 85 до 92% всех клубочков с глобальным и сегментарным гломерулосклерозом, стенозирующим склерозом приносящих артериол, очаговой и рассеянной воспалительной мононуклеарной инфильтрацией, диффузным нефросклерозом с гофрированностью тубулярной базальной мембраны и атрофией извитых канальцев почки.

Выводы. Таким образом, представленный характер морфологических изменений в почках в целом отражает клинико-морфологические варианты течения АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита. Присутствие в большей части клубочков глобального, сегментарного гломерулосклероза и тубулоинтерстициального склероза могут быть индикаторами поздно начатой терапии. Дальнейшее изучение роли микрососудов в патогенезе ААВ, применение таргетной и иммуномодулирующей терапии с более ранним использованием антитромбитических, эндотелийпротективных средств, поможет избежать необратимой потери функции почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах.

Литература

1. *Насыров Р.А., Федотова Е.П. Морфологическое исследование АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита у детей //Архив патологии. 2011. №2. С37-40.*
2. *Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, Mastroianni Kirsztajn G, Stone JH. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. // Lancet. 2024;403(10427):683-698.*
3. *Буланов Н.М., Захарова Е.В., Козловская Н.Л., Ватазин А.В., Карунная А.В., Добронравов В.А. Проект инициативных клинических рекомендаций по диагностике и лечению поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах. //Нефрология и диализ. 2025;27(2):116-166.*

Филин А.А., Припутневич Е.Д.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ДЕСМИНА В КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ КАРЦИНОМАХ

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж

Актуальность. Десмин – белок промежуточных филаментов, экспрессируемый раково-ассоциированными фибробластами и участвующий в формировании десмопластической реакции стромы. Роль десмоплазии в прогрессии колоректального рака остается недостаточно изученной. Материалы и методы: исследованы образцы операционного материала 35 пациентов с аденокарциномой сигмовидной кишки. Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к десмину, морфометрический анализ, а также сопоставление полученных данных с данными о пятилетней выживаемости. Результаты: экспрессия десмина выявлена во всех образцах и преимущественно локализовалась концентрически вокруг опухолевых структур. Выраженность экспрессии была достоверно выше вокруг крупных структур (>300 мкм) по сравнению со структурами среднего размера (150-300 мкм), $p < 0,05$. У пациентов с выживаемостью ≥ 5 лет экспрессия десмина была статистически ниже, чем у пациентов с выживаемостью ≤ 1 года, $p < 0,05$.

Выводы. Эспрессия десмина в строме колоректального рака ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

Десмин – белок промежуточных филаментов, который экспрессируется мышечными клетками, а также раково-ассоциированными фибробластами (РАФ). Основной функцией данного белка является поддержание структурной и механической целостности клети, в том числе при сокращении [1]. Десмин играет важную роль в формировании десмопластической реакции стромы (или десмоплазии). На сегодняшний день большинство мнений о десмоплазии сходятся в том, что подобные преобразования стромы участвуют в механизмах опухолевой прогрессии и инвазии [2]. Колоректальный рак (КРР) на сегодняшний день является третьим по распространенности и вторым по смертности среди всех видов злокачественных новообразований [3]. Десмоплазия встречается в большинстве случаев КРР, однако остается недостаточно изученным феноменом [4].

Материалы и методы. Были изучены образцы операционного материала 35 пациентов. Все образцы представляли собой опухоли, локализованные в сигмовидной кишке, не подвергнутые неоадъювантной терапии.

Гистологический тип всех исследованных опухолей – аденокарциномы степеней злокачественности Grade 1 и Grade 2. Для идентификации десмина был использован иммуногистохимический метод на парафиновых срезах при использовании моноклональных мышиных антител к десмину. Проводилось измерение опухолевых структур, а также оценка локализации и выраженности экспрессии десмина в каждом образце. Полученные данные сопоставлялись с данными о пятилетней выживаемости пациентов. Анализ морфометрических данных производился в программе QuPath. Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи программы Microsoft Excel 2024.

Результаты. Экспрессия десмина была обнаружена во всех исследованных образцах. В большинстве случаев десмин экспрессировался на периферии опухолевых структур, вплотную прилегая к ним или находясь на расстоянии <20 мкм. Наиболее часто экспрессированный десмин выглядел так, будто «окутывает» собой опухолевые структуры, располагая концентрически вокруг них. Было отмечено следующее наблюдение: экспрессия десмина была более выраженной вокруг крупных опухолевых структур (>150 μm в наибольшем измерении). Наиболее часто такая выраженная экспрессия была отмечена вокруг опухолевых комплексов с криброзным паттерном роста. Наиболее выраженная экспрессия данного белка была отмечена вокруг опухолевых структур, превосходящих 300 μm в наибольшем измерении. Вокруг мелких опухолевых структур (<150 μm в наибольшем измерении) экспрессия десмина была крайне скудной, либо же отсутствовала вовсе. Такие структуры, наиболее часто имели железистоподобную форму, либо же формировали мелкие скопления клеток, тяжи. Экспрессия десмина была статистически значимо более выражена вокруг крупных опухолевых структур (>300 μm) по сравнению со структурами, имеющими средние размеры (150-300 μm), $p<0,05$, критерий Манна-Уитни. Было произведено сопоставление полученных данных с данными о пятилетней выживаемости пациентов. Выявлено, что в образцах пациентов, проживших 5 лет и более от момента постановки диагноза экспрессия десмина была статистически значимо меньшей, по сравнению с пациентами, прожившими 1 год и менее от момента постановки диагноза ($p<0,05$, критерий Манна-Уитни).

Обсуждение результатов и выводы. В данном исследовании выявлена зависимость между экспрессией десмина в строме КРР и прогнозом заболевания. Установлено, что экспрессия десмина, как правило, носит концентрический характер, причем наиболее выражена вокруг крупных криброзных структур. При сопоставлении с клиническими данными получена прямая зависимость: высокая экспрессия десмина ассоциирована с неблагоприятным прогнозом (выживаемость ≤ 1 года), тогда как низкая экспрессия соответствует благоприятному прогнозу (выживаемость ≥ 5 лет). Различия статистически значимы ($p < 0,05$). Таким образом, интенсивная десмопластическая реакция, в формировании которой участвуют десмин-позитивные РАФ, может являться маркером агрессивного течения КРР и неблагоприятного прогноза. Полученные данные позволяют рассматривать экспрессию десмина как потенциальный прогностический маркер.

Литература

1. *Costa ML, Escaleira R, Cataldo A, Oliveira F, Mermelstein CS. Desmin: Molecular interactions and putative functions of the muscle intermediate filament protein. Braz J Med Biol Res. 2004;37(12):1819–30. DOI: 10.1590/S0100-879X2004001200007.*
2. *Urbaniec-Stompór J, Michalak M, Godlewski J. Correlating Ultrastructural Changes in the Invasion Area of Colorectal Cancer with CT and MRI Imaging. Int J Mol Sci. 2024 Sep 13;25(18):9905. DOI: 10.3390/ijms25189905.*
3. *Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834.*
4. *Zippi M, De Toma G, Minervini G, Cassieri C, Pica R, Colarusso D, Stock S, Crispino P. Desmoplasia influenced recurrence of disease and mortality in stage III colorectal cancer within five years after surgery and adjuvant therapy. Saudi J Gastroenterol. 2017 Jan-Feb;23(1):39-44. DOI: 10.4103/1319-3767.199114.*

Фомина Н.В., Чуприненко Л.М.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ КЕРАТИНИЗИРУЮЩЕЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ РОТОГЛОТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар

Актуальность. В России за последние десять лет наблюдается тенденция к росту абсолютного числа злокачественных новообразований полости рта и глотки. В ряде случаев канцерогенез этих опухолей связан с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Плоскоклеточная карцинома, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией, в сравнении с ВПЧ-негативной лучше поддается лечению и имеет более высокую выживаемость [1,4].

Цель исследования. Представление редкого клинического наблюдения ороговевающего ВПЧ-ассоциированного орофарингеального рака.

Материалы и методы. Работа проведена с использованием клинических данных пациента Н., 36 лет, получавшего медицинскую помощь в ГБУЗ НИИ Краевая клиническая больница №1 г. Краснодара. Гистологическое исследование биопсийного (операционного) материала проводилось с использованием световой микроскопии при окраске гистологических срезов гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнено с первичными антителами к белку p16INK4a и PD-L1.

Результаты и обсуждение. Мужчина Н., 36 лет, самостоятельно обратился в ГБУЗ НИИ ККБ№1 г. Краснодар в ноябре 2025 года с жалобами на боли в горле, новообразование левой небной миндалины и мягких тканей левой боковой поверхности шеи. Со слов пациента около 1 месяца назад отметил появление новообразования левой боковой поверхности шеи. По данным КТ от октября 2025 года отмечено увеличение левой небной миндалины и обнаружено многокамерное кистозно-солидное объемное образование боковой поверхности шеи на уровне лимфатических узлов верхней яремной группы, которое расценено как лимфаденит, менее вероятно neo. При осмотре слизистой оболочки полости рта обнаружено новообразование левой небной миндалины, округлой формы, с нечеткими границами, спаянное в окружающими мягкими тканями, болезненное при пальпации. Слизистая оболочка вокруг образования гиперемирована, отечна. В области мягких тканей левой боковой поверхности шеи пальпаторно определяется увеличенный лимфатический узел овальной формы, размерами до 5 см, с четкими границами, неподвижный, спаянный с окружающими мягкими тканями, безболезненный. Наследственность по онкологическим заболеваниям у пациента отягощена – диагностировано злокачественное новообразование кишечника у родственника первой степени родства. В 2020 году пациент перенес новую коронавирусную инфекцию (SARS-CoV-2 подтверждено), не курит. Выполнено ТАПБ образования шеи, получены клетки плоского эпителия с признаками патологического ороговения. Пациент направлен на биопсию левой небной миндалины.

При исследовании биопсийного материала миндалины обнаружены инвазивные комплексы плоскоклеточной ороговевающей карциномы. Гистологическое исследование с учетом международных рекомендаций было дополнено ИГХ-исследованием. В опухолевой ткани выявлена аномальная экспрессия протеина p16. Определен PD-L1 статус: обнаружена мембранная экспрессия в опухолевых клетках (TPS) 3%, оценка CPS (combined positive score) = 15. По результатам обследования пациенту проведена расширенная левосторонняя тонзиллэктомия с левосторонней модифицированной радикальной шейной лимфодиссекцией, пластикой местными тканями. Результат прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала: высокодифференцированная (G1) плоскоклеточная ороговевающая карцинома миндалины (p16-позитивная) ICD-O code 8086/3. Опухоль диаметром 22 мм с лимфоваскулярной инвазией без признаков периневрального роста, прорастает в подлежащую рыхлую соединительную ткань и единичные мышечные волокна. Метастазы плоскоклеточной карциномы в 4 из 32 исследованных лимфатических узлах с максимальным диаметром поражённого лимфатического узла до 32 мм. Опухоль стадирована по классификации как pT2N1. В настоящее время пациент жив, ему проведены курсы послеоперационной дистанционной лучевой терапии на ложе опухоли и область регионарных лимфатических коллекторов с одновременным курсом химиотерапии.

Выводы. Данный клинический случай представляет собой большой практический интерес в связи с тенденцией к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями орофаренгиальной области в Российской Федерации за последние 10 лет, особенно теми формами, которые ассоциированы с ВПЧ [5]. Большинство ВПЧ-позитивных плоскоклеточных карцином ротоглотки имеют неороговевающий гистологический подтип в соответствии с критериями классификации ВОЗ [1,3]. Представленное нами клиническое наблюдение характеризует возможность развития высокодифференцированной ороговевающий карциномы миндалины у пациента молодого возраста с ранним метастазированием в регионарные лимфатические узлы. Анатомо-физиологические особенности лимфоидной ткани миндалин определяют повышенную восприимчивость к канцерогенезу в условиях персистенции ВПЧ-инфекции [4]. В качестве первой линии патоморфологической диагностики необходимо проведение дополнительного ИГХ-метода исследования с определением экспрессии белка p16 INK4a, который коррелирует с высокой пролиферативной активностью орофарингеального рака и представляет собой суррогатный биомаркер ВПЧ-инфекции. Метод отличается высокой чувствительностью и специфичностью, а также считается достаточным для подтверждения ВПЧ-инфекции по рекомендациям ВОЗ, не требуя обязательного проведения молекулярно-генетического исследования или гибридизации in situ. [3, 4]. Таким образом, клиническое наблюдение демонстрирует патоморфологические особенности ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака миндалин, которые важно учитывать при дифференциально-диагностическом поиске и определения критериев индивидуального выбора комплексной терапии у пациентов с злокачественными новообразованиями орофаренгиальной области.

Литература

1. *Westra WH. The morphologic profile of HPV-related head and neck squamous carcinoma: implications for diagnosis, prognosis, and clinical management. Head Neck Pathol. 2012;6(Suppl 1):S48–S54. doi: 10.1007/s12105-012-0371-6.*

2. *Goldenberg D, Begum S, Westra WH, Khan Z, Sciubba J, Pai SI, Califano JA, Tufano RP, Koch WM. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. Head Neck. 2008 Jul;30(7):898-903. doi: 10.1002/hed.20796.*

3. *Badoual C. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Oropharynx and Nasopharynx. Head Neck Pathol. 2022 Mar;16(1):19-30. doi: 10.1007/s12105-022-01449-2. Epub 2022 Mar 21.*

4. *Самойлова С.И., Сукорцева Н.С., Самойлова О.В., Демура Т.А., Решетов И.В., Диденко М.И. Клинико-морфологическая классификация плоскоклеточных карцином полости рта и ротоглотки на основе фено-генотипических предикторов. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2024;12(2):47–55.*

5. *Тихомирова Т.А., Ларионова Ю.С., Самойлова С.И., Решетов И.В. Эпидемиология и факторы риска плоскоклеточного рака головы и шеи. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2025;13(3):153–161.*

Красненкова С.Ф.[1,2], Зайратьянц О.В.[1,3], Конторщиков А.С.[3], Мидибер К.Ю.[3,4], Печникова В.В.[3], Михалёва Л.М.[3,5]

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ПОСТКОВИДНОГО ГЕПАТОБИЛИАРНОГО СИНДРОМА

1 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва.
2 ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва
3 НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва
4 ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва
5 ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Актуальность. COVID-19-ассоциированное поражение печени (COVID-19-Related Liver Injury – CRLI) развивается у 14 – 78% больных, чаще при тяжелом течении заболевания, в единичных случаях как особый вариант течения и во многом сходно с описанным ранее при тяжелых, протекающих в виде вирусного сепсиса, вариантах течения гриппа A/H1N1 и коронавирусных инфекций – MERS-CoV и SARS-CoV-1, а также сепсисе и шоке любой этиологии (1-5). Его патогенез обусловлен сочетанием вирусного повреждения, иммунных нарушений, гипоксии/реперфузии, ангио- и коагулопатией, бактериальной суперинфекции, лекарственной гепатотоксичности и др. Печеночная недостаточность расценивается как прогностически неблагоприятный фактор, но редко достигает критических величин (1-5). Исследования патоморфологии печени при CRLI проводились без учета влияния на нее коморбидных заболеваний, бактериальной суперинфекции, гепатотоксической терапии, поэтому их результаты остаются дискуссионными. Количественная и качественная характеристика субпопуляций лимфоцитов и клеток системы мононуклеарных фагоцитов в печени в острый период COVID-19 и отдаленные сроки после перенесенного заболевания не изучалась (1-5). После перенесенного COVID-19 проявления патологии печени обычно самопроизвольно регрессируют, но у 2-15% больных персистируют постковидный гепатобилиарный синдром (Postcovid HepatoBiliary Syndrome – PHBS). В 0,6-1% наблюдений прогрессирует или возникает впервые COVID-19-ассоциированная холангиопатия в виде вторичного склерозирующего холангита, которая приводит к билиарному циррозу печени или гнойному холангиту (1-5).

Цель исследования. Сравнительный анализ морфологических изменений печени у умерших от COVID-19 и неинфекционных заболеваний в отдаленные сроки после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы. Изучены изменения печени 37 умерших от COVID-19, подтвержденной ПЦР (средний возраст – 73,2 года), и 10 (средний возраст - 84,7 лет) – от болезней системы кровообращения (БСК) в сроки от 40 до 300 суток после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В исследование не включали умерших с предшествовавшими заболеваниями печени и коморбидными заболеваниями, сопровождающимися ее поражением, бактериальной суперинфекцией и после гепатотоксической терапии. Проводили рутинное гистологическое исследование и иммуногистохимические реакции с антителами к S-белку SARS-CoV-2, рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ 2), CD-3, CD-4, CD-8, CD-20, CD-56, CD-68 с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Результаты исследования. Морфологическим субстратом CRLI является гипоксический (ишемический) гепатит (центролобулярные, реже - субтотальные некрозы и жировой гепатоз без существенной воспалительной инфильтрации) в сочетании с COVID-ассоциированными микроангио-, коагуло- и холангиопатией. Экспрессия S-белка SARS-CoV-2 обнаружена в холангиоцитах, эндотелии сосудов и мононуклеарных клетках инфильтрата портальных трактов, ядрах единичных гепатоцитов, а АПФ 2 – в холангиоцитах и, существенно меньше, в гепатоцитах. В портальных трактах общее количество CD3+, CD8+, CD20+, CD56+ лимфоцитов статистически достоверно не превышало эти показатели у умерших от БСК в отдаленные сроки после перенесенного COVID-19. В перисинусоидальных пространствах количество этих лимфоцитов у умерших от COVID-19 было даже статистически достоверно меньше, чем у умерших от БСК. При этом в строме и паренхиме печени число CD4+ лимфоцитов и клеток системы мононуклеарных фагоцитов (CD68+, внутри долек – в основном, купферовских клеток), было в 4-6 раз выше у умерших от COVID-19. Также существенно было увеличено число интраэпителиальных Т-лимфоцитов желчных протоков портальных трактов. Отмечались альтеративно-пролиферативные изменения мелких желчных протоков. У 30% умерших от БСК после перенесенного COVID-19 выявлялись разной степени выраженности признаки вторичного склерозирующего холангита и/или фиброза печени.

Обсуждение и заключение. Печень у больных COVID-19 является вторым по частоте поражения органом после легких, и степень ее повреждения зависит от тяжести заболевания. Морфологическим субстратом CRLI является ишемический (гипоксический) гепатит, характерный для тяжелых инфекционных и неинфекционных заболеваний, гипоксемии, шока и сепсиса любой этиологии. Специфичность ему при COVID-19 придают холангио-, микроангио- и коагулопатия. PHBS морфологически проявляется вторичным скерозирующим холангитом, который аналогичен ранее описанному неспецифическому «холангиту у больных в критическом состоянии» (1-5), и выраженным в разной степени фиброзом печени. Результаты исследования не позволяют исключить роль SARS-CoV-2 в патогенезе поражения печени при COVID-19. Другие факторы, влияние которых было максимально исключено из материала исследования (бактериальная суперинфекция, гепатотоксичность лекарственных препаратов и др.), также играют большую роль в патогенезе поражения печени при COVID-19.

Литература

1. Campbell P.T., Fix O.K. Coronavirus Disease-2019 and Implications on the Liver // Clin Liver Dis. 2023; 27: 27–45. doi.org/10.1016/j.cld.2022.08.003

2. Gildea D.T., Woo S.M., O'Connor C.E., Rangnekar A.S. COVID-19-Associated Liver Injury // Hepatic Medicine: Evidence and Research. 2023; 15: 1–9. doi.org/10.2147/HMER.S384108

3. Shih A.R., Misdraji J. COVID-19: gastrointestinal and hepatobiliary manifestations // Human Pathology. 2023; 132: 39-55. doi.org/10.1016/j.humpath.2022.07.006).

4. Hu W.S., Jiang F.Y., Shu W. et al. Liver injury in COVID-19: A minireview // World J. Gastroenterol. 2022; 28(47): 6716-6731. doi.org/10.3748/wjg.v28.i47.6716

5. Yang C., Cai L., Xiao S-Y. Pathologic Characteristics of Digestive Tract and Liver in Patients with Coronavirus Disease 2019 // Gastroenterol. Clin. N. Am. 2023; 52: 201–214. doi.org/10.1016/j.gtc.2022.09.003

X

Хоржевский В.А., Козырева А.А.

СПЕКТР KSHV/HHV8-АССОЦИИРОВАННЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ПРОСТЫЕ СЛОЖНОСТИ

Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро», Красноярск

Лимфопролиферативные заболевания, ассоциированные с KSHV/HHV8, являются редкими и поражают иммунокомпетентных пациентов, в первую очередь ВИЧ-позитивных пациентов. Спектр заболеваний неширок, однако, ввиду перекрывающихся морфологических и иммуногистохимических признаков, они по-прежнему остаются сложными для дифференциальной диагностики как в своей группе, так и с другими лимфопролиферативными заболеваниями.

Герпесвирус человека 8 типа является лимфотропным онкогенным вирусом, реализующим свою онкогенность за счет воздействия вирусных белков и воспалительных цитокинов, высвобождающихся при разрушении зараженных клеток [1]. Некоторые вирусные гены гомологичны клеточным генам, и, вероятно, являются их копиями. Наиболее значимым в патогенезе лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с KSHV/HHV8, является v-IL6 [2].

В современной классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ 2022 выделена отдельная группа заболеваний под названием «В-клеточные лимфоидные пролиферации и лимфомы, ассоциированные с KSHV/HHV8», включающая KSHV/HHV8-позитивное герминотропное лимфопролиферативное заболевание (KSHV/HHV8-positive GLPD), KSHV/HHV8-позитивную диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (DLBCL), первичную выпотную лимфому (PEL). Также отдельно выделена мультицентрическая болезнь Кастлемана (MCD), ассоциированная с KSHV/HHV8 [3].

Субстратом лимфопролиферативных новообразований являются крупные клетки с плазмобластной, иммунобластной и анаплазированной морфологией. При GLPD наблюдается колонизация герминативных центров крупными, обычно поликлональными клетками, коинфицированными KSHV/HHV8 и EBV, как правило экспрессирующими MUM1 и не экспрессирующими В-клеточные антигены, CD138 и CD30, без значительного нарушения нормальной архитектоники. Поражение вовлекает лимфатические узлы, может быть локализованным либо мультицентричным и классически возникает у пожилых иммунокомпетентных пациентов [3].

PEL чаще встречается у ВИЧ-позитивных пациентов, реже у других иммунокомпетентных лиц, включая реципиентов трансплантатов, часто ассоциируется с саркомой Капоши и HHV8-ассоциированной MCD. Клинически заболевание проявляется серозным выпотом в плевральные, перикардиальные и/или брюшинные полости при отсутствии поражения лимфатических узлов или экстранодального объёмного образования, за исключением редких случаев наличия опухолевой массы, локализующейся в полостях тела. Экстракавитарная PEL поражает лимфатические узлы и экстранодальные локализации. Крупные клетки характеризуются диффузной пролиферацией, незначительной или отсутствующей экспрессией В-клеточных антигенов и иммуноглобулинов, экспрессируют CD30, IRF4 (MUM1), вариабельно CD138. PEL устойчиво ассоциируется KSHV/HHV8 и обычно сочетается с EBV [3]. DLBCL обычно развивается у пациентов с выраженным иммунодефицитом, чаще всего ВИЧ-опосредованным, но может встречаться и у пациентов без иммунодефицита, устойчиво ассоциирована с KSHV/HHV8. Коинфекция EBV обычно отсутствует. Опухоль, как правило, поражает лимфатические узлы и селезенку, реже экстранодальные локализации. Крупные клетки характеризуются диффузной пролиферацией, вариабельной экспрессией В-клеточных антигенов, экспрессируют IgM lambda, IRF4 (MUM1) и не экспрессируют CD138 [3].

HHV8-ассоциированная MCD морфологически напоминает идиопатическую мультицентрическую болезнь Кастлемана и характеризуется системными воспалительными симптомами, обусловленными провоспалительной гиперцитокинемией. Крупного и среднего размера клетки с морфологией плазмобласта и иммунобласта расположены преимущественно в зоне мантии, но также могут обнаруживаться интра- и перифолликулярно, рассеяны дискретно, реже формируют скопления. Клетки характеризуются экспрессией MUM1 и IgM lambda, вариабельной экспрессией CD20, экспрессия CD138 отсутствует [3].

Таблица. Особенности иммунофенотипа клеток

	PEL/EC-PEL	KSHV/HHV8-positive DLBCL	KSHV/HHV8-positive GLPD	KSHV/HHV8-associated MCD
Фенотип	Экспрессия В-клеточных антигенов незначительна или отсутствует; редкая аберрантная экспрессия антигенов Т-клеток. HHV8+, CD30+, MUM1+, CD138+/− Большинство негативны к Igs vIL-6 вариабельно позитивен	HHV8+, CD20+/−, MUM1+, IgM лямбда+ CD138−; vIL-6+ в значительной части опухолевых клеток	Обычно отсутствует экспрессия В-клеточных антигенов. HHV8+. Большинство CD138−, CD30−; MUM1+; Igs +/-. vIL-6 вариабельно позитивен	HHV8+, CD20−/+ MUM1+ IgM lambda+ CD138−, vIL-6+ в значительной части опухолевых клеток

Иммунобластная и плазмобластная морфология опухолевых клеток не является патогномоничной для PEL и KSHV/HHV8-позитивной DLBCL. Аналогичные морфологические признаки характерны для плазмобластной лимфомы, иммунобластного варианта диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, ALK-позитивной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, плазмобластного варианта множественной миеломы. Особенно сложной является дифференциальная диагностика с плазмобластной лимфомой, ввиду ее возникновения на фоне иммунодефицитных состояний, частого инфицирования EBV и сходного иммунофенотипа. Крайне важной является клинико-морфологическая корреляция и оценка экспрессии HHV8 (LANA1) в клетках опухоли.

Литература

1. *Iftode N, Rădulescu MA, Aramă ȘS, Aramă V. Update on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8) — review. Rom J Intern Med. 2020 Dec 17;58(4):199-208. doi: 10.2478/rjim-2020-0017. PMID: 32681788.*
2. *Vega F, Miranda RN, Medeiros LJ. KSHV/HHV8-positive large B-cell lymphomas and associated diseases: a heterogeneous group of lymphoproliferative processes with significant clinicopathological overlap. Mod Pathol. 2020 Jan;33(1):18-28. doi: 10.1038/s41379-019-0365-y. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31527708.*
3. *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024 [cited YYYY Mmm D]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11).*

Харламова А.С.[1], Прощина А.Е.[1], Годовалова О.С.[1], Кривова Ю.С.[1], Андреева Е.Н., Шахина М.Ю.[2], Савельев С.В.[1]

ПОПУЛЯЦИИ S100+ КЛЕТОК ДОРСАЛЬНОГО И ВЕНТРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В РАЗВИВАЮЩЕМСЯ НЕОКОРТЕКСЕ ЧЕЛОВЕКА

[1]НИИ Морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Научный российский центр хирургии им. акад. В.Б. Петровского», Москва

[2]ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского, Москва

[3]НКО АСМП «Национальное общество пренатальной медицины», Москва

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 [1]. Однако существуют данные об экспрессии S100B-бета в олигодендроглии белого и серого вещества мозга человека и развивающихся олигодендроцитах у модельных видов.

Вопрос об источниках глиом различного типа остается дискуссионным на протяжении последних десятилетий во многом благодаря большому разнообразию опухолей этого ряда. Гистопатологически глиомы делят на астроглиомы, олигодендроглиомы, а также на глиомы смешанного типа, такие как астродендроглиомы или глиобластомы. Источники такой гетерогенности остаются не до конца понятными: возникают ли разные подтипы глиом из разных источников или же развиваются в результате нарушений внутри одной клеточной линии, которая затем дает все разнообразие опухолей этого ряда в зависимости от конкретных мутаций или микроокружения. Одним из важных ключей к пониманию возникновения патологического процесса является изучение принципов пренатальной дифференцировки ассоциированных клеточных линий [2].

Эта работа – часть большого проекта исследования нейро- и глиогенеза в переднем мозге плодов человека. Задачами этой работы было выделить, картировать и охарактеризовать популяцию S100B+ клеток и ее источники в развивающемся неокортексе плодов человека, а также упорядочить данные о локализации S100B-бета различных клеточных линий.

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 иммунноморфологического исследования с линейкой глиальных маркеров: анти-S100B, OLIG2, SOX10, SOX9, GFAP, ALDH1L1. Использовались прямая пероксидазная метка, двойная метка пероксидаза/щелочнная фосфатаза, а также двойное иммунонфлюорисцентное 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 подчитывалась относительная плотность маркированных клеток в случае экспериментов с двойной иммуннофлюорисцентной меткой. В сравнительных целях использовали открытые базы данных single-cell транскриптомики (proteinatlas.org, https://www.ncbi.nlm.nih.gov).

Результаты и обсуждение. Так называемая дорсальная глиогенная волна у человека разворачивается в раннем плодном периоде после 16-й недели гестационного развития [3]. Согласно нашим данным анализа иммунофенотипического профиля развивающегося переднего мозга плодов члеовека 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 использованными маркерами линии олигодендроглии, и имеют вентральное происхождение (из ганглиозных бугров переднего мозга). Существует гипотеза о двойном происхождении олигодендроцитов в головном мозге млекопитающих — из вентрального (ганглиозный бугор) и дорсального (базальные мультипотентные промежуточные предшественники (bMIPC) — потомки усеченной радиальной глии внутреннего субвентрикулярного/вентрикулярного слоя) [4] — источников. По-видимому, ранняя популяция S100+ клеток олигодендроцетарного иммунофенотипа — ранние глиобласты вентрального происхождения.

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.

Кроме того, в среднем фетальном периоде и позже в провизорных зонах развивающегося неокортекса увеличивается плотность OLIG2+ клеток. При этом плотность клеток OLIG+/S100- увеличивается, а плотность клеток OLIG+/S100B+ значимо не меняется между средним, поздним и перинатальным периодами: таким образом основной вклад в увеличение популяции OLIG+ вносит популяция OLIG2+/S100B- клеток. Такой сдвиг, с одной стороны, может отражать появление на 18й неделе гестационного развития bMIPC, которые согласно данным пространственной транскриптомики коэкспрессируют OLIG1/2, ASCL1, EGFR, PDGFRA, и дальнейшей дифференцировке линий предшественников олигодендроцитов (OLIG1/2, ASCL1, PDGFRA, SOX10) и астроцитов (EGFR, ASCL1, OLIG1/2, PDGFRA) [3]. Именно эта линия дифференцировки считается наиболее вероятным источником глиобластом. Другим, менее вероятным обьяснением может быть гипотеза о прекращении экспрессии S100B в части популяции Olig2+ клеток.

Заключение. Таким образом, в неокортексе человека присутствуют S100B+ клетки различного иммунофенотипа (астроцитарного и олиодедроцитарного) и происхождения – как из дорсальной, так и из вентральной ниш пролиферации переднего мозга. При этом популяция S100+/Olig2+ клеток на префетальном этапе развития, по-видимому, представляет раннюю волну дифференцировки глиальной линии вентрального происхождения. Наши данные косвенно подтверждают гипотезу о двойном происхождении глиальных клеток фетальной коры человека — вентральном — из ганглиозгных бугров — и дорсальном — из усеченных радиальных клеток вентрикулярной/субвентрикулярной зоны неокортекса. S100B на префетальном этапе развития является маркером популяции клеток, коэкспрессирующих факторы линии олигодендроглии — Olig2 и SOX10, тогда как на поздних этапах внутриутробного онтогенеза S100B коэкспрессируется также в астроцитах коры.

Литература

1. *Wang H, Mao X, Ye L, Cheng H, Dai X. The Role of the S100 Protein Family in Glioma // J Cancer. 2022 Aug 1;13(10):3022-3030. doi: 10.7150/jca.73365. PMID: 36046652.*
2. *Zong H, Verhaak RG, Canoll P. The cellular origin for malignant glioma and prospects for clinical advancements. Expert Rev Mol Diagn. 2012 May;12(4):383-94. doi: 10.1586/erm.12.30.*
3. *Yang Z. The Principle of Cortical Development and Evolution // Neurosci Bull. 2025 Mar;41(3):461-485. doi: 10.1007/s12264-024-01259-2.*
4. *Yang L, Li Z, Liu G, Li X, Yang Z. Developmental Origins of Human Cortical Oligodendrocytes and Astrocytes. Neurosci Bull. 2022 Jan;38(1):47-68. doi: 10.1007/s12264-021-00759-9*
5. *Richardson WD, Kessaris N, Pringle N. Oligodendrocyte wars. Nat Rev Neurosci. 2006 Jan;7(1):11-8. doi: 10.1038/nrn1826.*

Ч

Чепелев А.С., Тимофеев Е.В., Насыров Р.А.

МОРФОЛОГИЧЕКСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФИБРОЭЛАСТОЗА ЭНДОКАРДА ПРИ СИНДРОМЕ ГИПОПЛАЗИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Снижение перинатальной и младенческой смертности рассматривается как одна из приоритетных целей отечественной системы здравоохранения. Ключевым фактором, влияющим на эти показатели, нередко выступают врожденные пороки сердечно-сосудистой системы (ВПС). В работах как российских, так и зарубежных ученых отмечается, что по распространенности среди всех врожденных пороков ВПС уступают только аномалиям ЦНС и нарушениям развития костно-мышечного аппарата. Опираясь на многолетний опыт, накопленный педиатрами, кардиологами и сердечно-сосудистыми хирургами с середины XX века (начиная с первых операций 1950-х гг.), и используя современные методы диагностики и лечения, медики могут все лучше понимать морфофункциональные изменения, вызванные этим заболеванием. Результатом такого прогресса становится закономерное и неуклонное сокращение летальности среди грудных детей [1, 2]. В структуре перинатальной смертности критические ВПС составляют до 30% всех летальных исходов у младенцев с врожденными аномалиями.

Одним из наиболее значимых критических пороков сердечно-сосудистой системы является синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС), занимающий лидирующие позиции в структуре перинатальной смертности среди всех критичесикх пороков сердца. Данный факт побуждает исследователей на поиск и изучение факторов, значительно утяжеляющих течение и прогноз заболевания, среди которых особое место занимает фиброэластоз эндокарда [3]. Эндокардиальный фиброэластоз это патологический процесс характеризующийся значительным утолщением эндокарда и субэндокардиальной области за счет избыточного разрастания соединительнотканных волокон, имеющий неблагоприятный прогноз [4].

На базе кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. проф. Д. Д. Лохова и патолого-анатомического отделения СПбГПМУ проведен анализ аутопсийного материала 10 новорожденных с верифицированным СГЛОС. Все дети родились доношенными в сроки гестации с 37 по 40 неделю, масса тела при рождении составила от 2950 до 3290 граммов. Период постнатальной жизни варьировал от 5 до 29 суток. У всех пациентов пороки развития были диагностированы антенатально на сроке 23–25 недель гестации. Гистологическому исследованию подверглись препараты левого желудочка, окрашенные гематоксилином и эозином, трихромом по Массону.

При макроскопическом исследовании: эндокард имел желтовато-серый оттенок, отличался неравномерным утолщением и наличием участков локального уплотнения. Микроскопически большинство эндотелиоцитов выстилающих эндокард с признаками гидропического набухания, в то время как другая их часть приобретала вытянутую (веретенообразную) форму; межклеточные соединения местами оказались существенно расширены. В субэндотелиальном слое выявлялись зоны дезорганизации коллагеновых волокон соединительной ткани. Помимо этого, здесь формировались плотные соединительнотканные тяжи, инвазирующие в толщу интерстициального пространства миокарда. Параллельно с описанными изменениями в эндокарде визуализировались микрососуды, характеризовавшиеся вариабельностью формы и калибра; они располагались как изолированно, так и в виде небольших скоплений. Эндотелиальная выстилка сосудов была представлена набухшими клетками овальной формы, которые чередовались с вытянутыми эндотелиоцитами; ядра последних отличались гиперхромией и эксцентричным расположением (смещением к одному из полюсов клетки). Межэндотелиальные промежутки были значительно расширены. В части кровеносных сосудов отмечался выход эритроцитов во внесосудистое пространство с последующим пропитыванием периваскулярного пространства. В просвете большей части микрососудов отмечался сладж форменных элементов крови с формированием, как эритроцитарных, так и смешанных тромбов практически полностью обтурирующие просвет. По данным морфометрии, толщина эндокарда варьировала в широких пределах — от 13,8 до 335,3 мкм. В норме толщина эндокарда варьирует в зависимости от анатомической области и в среднем не превышает 10 мкм. Проведённое исследование показало, что этот показатель может увеличиваться более чем в 30 раз, достигая 335,3 мкм. Развитие фиброэластоза эндокарда, сопровождающееся диффузным вовлечением стромы миокарда в патологический процесс, закономерно усугубляет тяжесть состояния пациента. Это проявляется угнетением сократительной способности миокарда и способствует формированию полиорганной недостаточности у новорождённых. Кроме того, выявленные тромбозы сосудов микроциркуляторного русла и характер изменений в самом эндокарде позволяют предположить, что гипоксия играет важную роль в механизме развития фиброэластоза.

Полученные данные могут быть использованы для уточнения диагностических критериев, выбора лечебной тактики и улучшения прогноза при данном заболевании.

Литература

1. *Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease // Journal of the American College of Cardiology. – 2022. – Vol. 39, № 12. – P. 1890–1900.*
2. *Шарыкин А.С., Бокерия Е.Л., Ким А.И. Современные тенденции в хирургии врожденных пороков сердца у детей первых месяцев жизни // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 65, № 3. – С. 245–252.*
3. *Чепелев А. С., Тимофеев Е. В., Мягги Н. А. Клинико-патологоанатомическая характеристика синдрома гипоплазии левых отделов сердца на примере клинического случая // Juvenis Scientia. 2024. Том 10. № 4. С. 29-41. DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_4_29-41. EDN: QDKQLQ. Chepelev AS, Timofeev EV, Myaggi NA. Clinical and Pathoanatomical Characteristics of Hypoplastic Left Heart Syndrome a Clinical Case. Juvenis Scientia. 2024;10(4):29-41. DOI: 10.32415/ jscientia_2024_10_4_29-41.*
4. *Aldawsari, K.A., Alhuzaimi, A.N., Alotaibi, M.T. и др. Эндокардиальный фиброэластоз у младенцев и детей младшего возраста: современный обзор. Heart Fail Rev 28, 1023–1031 (2023). https://doi.org/10.1007/s10741-023-10319-0.*

Чеботарев Д.И., Трацевская Ж.В., Ковригина А.М.

ЭКСПРЕССИЯ CD30 В РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ АТИПИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ПРИ СИСТЕМНОМ МАСТОЦИТОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва

Введение. Выделение клинико-морфологических форм СМ и определение их критериев – актуальная задача гематопатологии. Главным диагностическим критерием системного мастоцитоза (СМ) является обнаружение кластеров мастоцитов в трепанобиоптате костного мозга (ТБКМ) с оценкой единственного морфологического прогностического признака — площади поражения. Дополнительными прогностическими признаками могут служить соотношение экспрессии CD30 с различными вариантами атипии мастоцитов в субстрате СМ.

Цель. Исследование экспрессии CD30 в различных вариантах атипии тучных клеток при различных клинических формах СМ.

Материалы и методы. Проанализированы 30 ТБКМ, полученные от 30 пациентов: 10 пациентов с индолентной формой СМ; 10 с тлеющей формой СМ и 10 с агрессивной формой СМ.

Результаты. При оценке экспрессии CD30 во всех случаях отмечалась различная интенсивность экспрессии в веретеноклеточном компоненте (1-й вариант атипии, слабая реакция) и в компоненте мастоцитов округлой/неправильной формы (2-й вариант атипии, интенсивная реакция). У 2-х пациентов с индолентным, 4-х с тлеющим и 2-х с агрессивным СМ в составе кластеров мастоцитов встречались разрозненно расположенные высокодифференцированные формы (с учетом морфологической оценки в гистологических препаратах и при докраске гематоксилином в ИГХ-препаратах, <5% клеток инфильтрата) с интенсивной экспрессией CD30.

При индолентном СМ у 8/10 пациентов отмечалось преобладание (>70%) веретеновидных мастоцитов; <30% мастоцитов демонстрировали 2 вариант атипии с интенсивной экспрессией CD30; у 2/10 пациентов мастоциты с 2-м вариантом атипии, интенсивной экспрессией CD30 составляли от 30 до 50% клеток инфильтрата. При тлеющем СМ у 4/10 пациентов определялось преобладание веретеновидных мастоцитов (более 50%). У 6/10 пациентов мастоциты с 2-м вариантом атипии, интенсивной экспрессией CD30 составляли >50%.

При агрессивном СМ у 9/10 пациентов мастоциты с 2-м вариантом атипии составляли >50%. У 1/10 пациентов с клинически определенным агрессивным СМ преобладали веретеновидные мастоциты, компонент 2 варианта атипии с интенсивной экспрессией CD30 составлял <30% мастоцитов – клинический С-критерий нарушения функции печени и органомегалии определяется у пациента с циррозом печени.

Выводы. Клинические формы системного мастоцитоза могут рассматриваться как этапы прогрессии заболевания, и требуют характеристики морфологического субстрата для выделения клинико-морфологических форм. Так, выраженность тучноклеточного компонента с 2-м вариантом атипии, характеризующимся интенсивной экспрессией CD30, может служить предиктором трансформации в более агрессивный клинико-морфологический вариант СМ. Следует отметить, что высокодифференцированный компонент тучноклеточной инфильтрации также характеризуется интенсивной экспрессией CD30, в исследуемой группе он был минимально выражен (<5% клеток инфильтрата у 6/30 пациентов).

Литература

1. *Rüfer A. et al. Prognostic impact of expression of CD2, CD25, and/or CD30 in/on mast cells in systemic mastocytosis: a registry study of the European Competence Network on Mastocytosis //Leukemia. – 2025. – Т. 39. – №. 3. – С. 675-683.*
2. *van Anrooij B. et al. CD30 in systemic mastocytosis //Immunology and Allergy Clinics. – 2014. – Т. 34. – №. 2. – С. 341-355.*

3. *Sotlar K. et al. Aberrant expression of CD30 in neoplastic mast cells in high-grade mastocytosis //Modern Pathology. – 2011. – Т. 24. – №. 4. – С. 585-595.*

Чернов А.Н., Бочкарев А.Н. Кирьянов Н.А.

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ПРИЖИЗНЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ АМИЛОИДОЗА

БУЗ УР «Республиканское патологоанатомическое бюро МЗ УР», Ижевск

В практике врача-патологоанатома амилоидоз встречается нечасто. В последние годы среди всех видов амилоидоза преобладает AL-амилоидоз, что связано с успехами современной терапии хронических воспалительных заболеваний [1-3]. Однако прижизненная диагностика любого вида амилоидоза затруднена и это требует поиска новых диагностических критериев этого заболевания. Практика показывает, что диагностика амилоидоза начинается с подозрения на эту патологию с обязательным проведением биопсии. «Золотым стандартом» идентификации амилоида в срезах является окраска конго-красным, которая дополняется поляризационной микроскопией.

Приводим 5 наблюдений амилоидоза за 2023-2025 годы, которые подтверждают высказанное положение.

Больная П., 65 лет, с подозрением на рак языка поступила в республиканский онкологический диспансер. Она предъявляла жалобы на увеличение языка и уплотнение мягких тканей подчелюстной области в течение последних 1,5 лет. При осмотре полости рта определялся равномерно увеличенный язык. В правой подчелюстной области пальпировалось узловое образование диаметром 1,5 см, без четких границ. Пациентке с диагностической целью выполнили операцию удаления узлового образования. Однако в раннем послеоперационном периоде возникло западание языка с развитием асфиксии со смертельным исходом. Заключительный клинический диагноз — макроглоссия неясной этиологии. При патологоанатомическом исследовании диагностирован амилоидоз с поражением языка (макроглоссия), сердца, диафрагмы, легких, печени, почек, селезёнки, матки, стенки желудка, слюнной, щитовидной, поджелудочной желёз.

В следующем наблюдении у женщины 67 лет были диагностированы симптомы почечной недостаточности (креатинин – 352,0-708,0 мкмоль/л), по поводу чего она переведена на программный гемодиализ. Однако состояние прогрессивно ухудшалось и при явлениях нарастания почечной недостаточности пациентка умерла. Диагноз клинический. Острое почечное поражение неясного генеза. При патологоанатомическом исследовании обнаружено отложение амилоида в почках, селезенке, печени, поджелудочной железе

Следующее наблюдение касалось мужчины 68 лет с признаками почечной недостаточности — креатинин – 1083 мкмоль/л, мочевина – 40,3 ммоль/л. Больной находился на программном гемодиализе. Однако через через 2 месяца наступила клиническая смерть от почечной недостаточности. Заключительный клинический диагноз: Острое почечное поражение смешанного генеза. Уремия, уремическая кардиомиопатия. При патологоанатомическом исследовании обнаружено отложение амилоида в почках, селезенке, миокарде, легких.

Во всех трех приведённых наблюдениях каких-либо диагностических процедур на выявление амилоидозе не было выполнено.

У женщины 47 лет в течение нескольких месяцев нарастали слабость, одышка, увеличение живота. С подозрением на опухоль печени госпитализирована в онкологический диспансер. В биопсийном материале печени обнаружены отложения амилоида, которые дали специфическую окраску с Конго Рот. В пунктате костного мозга обнаружено увеличение количества плазматических клеток, дающих положительную реакцию с МКА CD 38. С подозрением на AL-амилоидоз больная переведена в гематологическое отделение республиканской больницы. Однако белка Бенс-Джонса в моче не найдено. Нарастали симптомы сердечной недостаточности и через 1 месяц больная умерла. Клинически установлен диагноз парапротениемический гемобластоз, AL-амилоидоз. При патологоанатомическом исследовании амилоид выявлен в сердце, печени, почках, селезенке и поджелудочной железе.

Наиболее полное обследование больного для прижизненного выявления амилоидоза приведено ниже. Больной 58 лет в течение 2 лет наблюдался в стационарах кардиологического, нефрологического и гастроэнтерологического профиля по поводу сердечной и почечной недостаточности, желудочно-кишечного кровотечения. В связи с нарастающей почечной недостаточностью переведен в нефрологическое отлеление, где ему в плане дифференциального диагноза проведена биопсия слизистой оболочки толстой кишки. При гистологическом исследовании в слизистой оболочке найдены депозиты амилоида. С учетом однократного выявления в моче белка Бенс-Джонса в моче переведен в гематологическое отделение для диагностики парапротеинемического гемобластоза. При иммунофенотипировании клеток костного мозга обнаружено более 7,2% плазматических клеток с аберрантным иммунофенотипом. В сыворотке крови повышено содержание лямба-свободных цепей иммуноглобулинов (до 720 мг/л). После консультации в НИМЦ им. Алмазова подтвержден диагноз AL-ами-

лоидоза и начата ПХТ **по схеме** Dara ICd. Однако состояние больного прогрессивно ухудшалось и наступила смерть от почечной недостаточности. Клинический диагноз – AL-амилоидоз. При патологоанатомическом исследовании обнаружены депозиты амилоида в миокарде, печени, почках, поджелудочной железе, селезенке, кишечнике.

Приведенные наблюдения показывают, что диагностика амилоидоза начинается с подозрения на этот процесс. Такие проявления болезни, как почечная или сердечная недостаточность, особенно их тяжелые проявления или необычные признаки (как в нашем наблюдении – макроглоссия), могут вызвать подозрение на это заболевание. При этом возможно проведение ряда диагностических мероприятий, таких как биопсия почек, кишечника, выявление пролиферации плазматических клеток в костном мозге, биохимическое исследование плазмы крови для выявления аномального белка предшественника амилоида или увеличение содержания легких цепей иммуноглобулинов. Именно это приводит к ранней диагностике амилоидоза и к назначению химиотерапии, что существенно влияет на продолжительности жизни больного.

Литература

1. *Рамеев, В., Оптимизация стратегии ведения больных вторичным АА-амилоидозом/ В.В. Рамеев, Л. Козловская, А. Рамеева, П.Тао//. Врач. — 2019. — № 5, С. 3-10 https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-01.*
2. *Клинико-морфологические особенности амилоидоза гастроинтестинального тракта/ А.А. Тебенькова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2024.- № 6. DOI: https://doi.org/10.17513/spno.33808.*
3. *Клинико-анатомическая характеристика системного амилоидоза с поражением сердца и почек: случай из практики/ А.Е. Шкляев [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. — 2023. - № 6 (144). — С. 112-116.*

Чижовская А.В.[1], Казачков Е.Л.[2], Семёнов Ю.А.[3], Казачкова Э.А.[2]

МИКРОРНК КАК БИОМАРКЕРЫ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

[1]ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург

[2]ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, челябинск

[3]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Введение. Проблема задержки роста плода (ЗРП) находится в фокусе научного интереса медицинского сообщества и не теряет своей актуальности на протяжении последних 20 лет. Согласно исследованию ВОЗ, ежегодно умирает около 2 млн детей со средним возрастом до 3 месяцев, при этом 14% таких детей из факторов риска имеют только низкий вес при рождении [1]. ЗРП характеризует патологически маленького плода, не достигшего своего потенциала роста и имеющего высокий риск перинатальных осложнений, в том числе антенатальной гибели. В первые месяцы жизни такие новорожденные имеют более высокий риск развития асфиксии, персистирующей легочной гипертензии, желтухи, некротизирующего энтероколита, позднего сепсиса, бронхолегочной дисплазии, легочного кровотечения и пр. [2]. В дальнейшем структурные изменения головного мозга обусловливают более высокий риск развития детского церебрального паралича, двигательных нарушений и когнитивных расстройств. Частота встречаемости ЗРП варьирует от 5 до 24%, а в когорте недоношенных новорожденных достигает 60%.

В настоящее время к основным предикторам ЗРП относят маркеры, определяемые в сыворотке крови беременной женщины на сроке 11-14 недель (связанного с беременностью плазменного протеина А и плацентарного фактора роста). Следует отметить, что прогностическая ценность данных маркеров на современном этапе не достаточна в виду невысокой эффективности стратификации риска: доля возникновения ЗРП в группе высокого риска составляет 11,6 – 14%, а в группе низкого риска – от 31,2% до 76,9% случаев.

В этой связи в последнее время активно изучаются некодирующие короткоцепочечные РНК-биомаркеры (микроРНК), осуществляющие посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов и свободно циркулирующие в материнском кровотоке, что свидетельствует об их высоком прогностическом потенциале.

Цель. Систематизировать данные о прогностической значимости микроРНК, ассоциированных с ЗРП.

Результаты и обсуждение. На современном этапе развития медицинской науки при ЗРП выделяют две основные группы дифференциально экспрессируемых микроРНК: C19MC (520a-3p, 520f-5p, 515-5p, 519-5p) и C14MC (299-3p, 494-3p, 376a-5p, 382-3p, 154-3p, 369-3p), способных влиять на регуляцию процессов клеточной инвазии, дифференциации и пролиферации [3]. Механизм регуляции экспрессии генов-мишеней микроРНК осуществляется путем временного блокирования трансляции или деградации мРНК без изменения последовательности ДНК. Например, в условиях гипоксии отмечается статистически значимое повышение экспрессии микроРНК-210 за счет активации транскрипционного гипоксия-индуцибельного фактора (HIF-1α) [4].

По принципу отрицательной обратной связи микроРНК-210 регулирует активность генов-мишеней – EFNA3 и HOXA9, обеспечивающих миграцию и инвазию клеток синцитиотрофобласта, что приводит к нарушению плацентации [4].

Таблица. Свободная таблица основных микроРНК, ассоциированных с ЗРП

МикроРНК	Уровень	Образец	Механизм действия
МикроРНК-210-3p	Повышение	Плацента/кровь	Регуляция ангиогенеза (подавление)
МикроРНК-424	Повышение	Плацента	Регуляция пролиферации трофобласта (подавление)
МикроРНК-21	Повышение	Плацента	Регуляция ангиогенеза (подавление)
МикроРНК-518-b	Снижение	Плацента/кровь	Нарушение процессов пролиферации и инвазии трофобласта
МикроРНК-519-d	Снижение	Плацента/кровь	Повышение провоспалительных факторов
МикроРНК-125b-5p	Снижение	Плацента/кровь	Активация окислительного стресса, гипоксическое повреждение плаценты
МикроРНК-221-3p	Снижение	Плацента/кровь	Подавление ангиогенеза, блокировка пути передачи сигналов роста PI3K-Akt

Несмотря на прогностический потенциал представленных микроРНК, их практическое применение остаётся ограниченным из-за гетерогенности исследований и отсутствия стандартизации. Так, например, микроРНК-210-3p как основной индикатор гипоксического процесса и микроРНК-424, регулирующей пролиферацию трофобласта, бесспорно, участвуют в патогенезе ЗРП, но не являются строго специфичными. Их уровень также повышается при преэклампсии и гестационном сахарном диабете.

Снижение экспрессии микроРНК кластера C19MC (518b, 519d) является потенциально более специфичным для ЗРП, так как эти микроРНК подавляют пролиферацию и инвазию трофобласта в норме, ограничивая бесконтрольный рост последнего. Снижение их уровня свидетельствует о первичном дефекте плацентации или наличии хронической гипоксии, что с высокой долей вероятности приведет к формированию ЗРП.

Важно отметить, что плацента-ассоциированные микроРНК достигают максимальной концентрации к 28-30 неделям беременности, что осложняет поиск ранних предикторов ЗРП, когда еще есть возможность проведения профилактики.

Заключение. Проблема ранней диагностики ЗРП, являющейся одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности, продолжает оставаться нерешённой. В настоящее время микроРНК являются наиболее перспективными биомаркерами ЗРП, отражающими раннее начало плацентарной недостаточности и гипоксическое повреждение плаценты. Однако из-за отсутствия стандартизации и гетерогенности проводимых исследований наиболее перспективным направлением, по нашему мнению, является формирование комбинированных панелей, включающих 3–5 маркера, наиболее специфичных для ЗРП.

Литература

1. *Бектур К.Б., Железова М.Е., Мальцева Л.И. и др. Состояние здоровья новорожденных, детей, подростков и взрослых, родившихся с синдромом задержки роста плода. Обзор литературы // Практическая медицина. 2025. Т. 23. № 2. С. 43-48.*
2. *Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects // Clin. Med. Insights Pediatr. 2016; 10: 67-83.*
3. *Awamleh Z., Gloor G.B., Han V.K.M. Placental microRNAs in pregnancies with early onset intrauterine growth restriction and preeclampsia: potential impact on gene expression and pathophysiology // BMC Med. Genomics. 2019; 12:91.*
4. *Волочаева М.В., Баев О.Р. Современные представления о патогенезе задержки роста плода // Акушерство и гинекология. 2021. № 8. С.13-17.*

Чупятова Е.А.[1,2], Сетдикова Г.Р.[1]

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ «МАСКИ» СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА В ТРЕПАНОБИОПТАТАХ КОСТНОГО МОЗГА

[1] *ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва*

[2] *ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва*

Введение. Системный мастоцитоз (СМ) — клональное заболевание, обусловленное пролиферацией и накоплением неопластических тучных клеток (ТК) в органах и тканях, прежде всего в костном мозге. Диагностика СМ в трепанобиоптатах костного мозга представляет значительные трудности, поскольку атипичные инфильтраты ТК зачастую имитируют другие гематолимфоидные неоплазии или ассоциированы с гематологическим

новообразованием (SM-AHN). Среди наиболее значимых «морфологических масок» СМ выделяют мимикрию под классическую лимфому Ходжкина (кЛХ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелопролиферативные неоплазии (МПН).

Цель. Анализ морфологических вариантов СМ и дифференциально-диагностических критериев основных морфологических масок в трепанобиоптатах костного мозга.

Материалы и методы. Морфологическое исследование трепанобиоптатов от пациентов с установленным диагнозом СМ. Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD117, CD25, CD30, сопоставление с данными молекулярного тестирования на KIT D816V.

Результаты.

1. Маска «лимфома Ходжкина»: CD30-позитивность неопластических тучных клеток. Морфологическая мимикрия СМ под кЛХ обусловлена несколькими факторами. Во-первых, плотные агрегаты атипичных ТК в КМ, окружённые лимфоцитами, эозинофилами и фиброзной стромой, напоминают гранулёматозный паттерн кЛХ. Во-вторых, крупные атипичные ТК с двудольчатыми ядрами (промастоциты) имитируют клетки Ходжкина–Рид–Штернберга (HRS). В-третьих, аберрантная экспрессия CD30 — классического маркера HRS-клеток — на неопластических ТК значительно усиливает диагностическую путаницу. Ключевыми дифференциально-диагностическими маркерами являются: CD117 (KIT) — позитивен во всех случаях СМ и негативен при кЛХ; триптаза — высокоспецифичный маркер ТК, негативный при кЛХ; CD25 — аберрантно экспрессируется на неопластических ТК практически при всех подтипах СМ и негативен при кЛХ; CD15 и PAX5 – позитивны при кЛХ и негативны при СМ. Истинная ассоциация СМ с лимфомой Ходжкина казуистически редка – в литературе описано лишь единичные случаи (3 у взрослых и 1 у ребёнка на момент публикации Srinivas et al., 2020) [1].

2. Маска «ОМЛ»: SM-AML как скрытый диагноз. SM-AML представляет собой не столько морфологическую мимикрию, сколько истинное сосуществование двух неоплазий, при котором компонент СМ нередко остаётся нераспознанным. Патогномоничные мультифокальные плотные агрегаты ТК могут быть замаскированы обширной бластной инфильтрацией КМ, особенно при стандартной окраске (гематоксилин-эозин, Гимза). Craig et al. (2020) выявили, что среди пациентов с KIT-мутированным ОМЛ 44% (8/18) имели сопутствующий СМ, приэтом у 30% всех пациентов с SM-AHN в когорте компонент СМ не был первоначально распознан. Авторы предложили, что обнаружение мутации KIT при МДС, МПН или ОМЛ, ассоциированным с миелодиспластическими изменениями, должно служить триггером для обязательного тестирования на СМ [2]. Аберрантная экспрессия CD25 на ТК является наиболее надёжным маркером для выявления неопластических ТК на фоне ОМЛ.

3. Маска «МПН»: SM-MPN как наиболее частый подтип SM-AHN. SM-MPN является наиболее частым подтипом SM-AHN с ассоциированной миелоидной неоплазией. Морфологическое сходство СМ с МПН обусловлено следующими факторами. Ретикулиновый и коллагеновый фиброз КМ — частая находка при продвинутом СМ, особенно в зонах агрегатов ТК, что имитирует первичный миелофиброз (ПМФ). Schwaab et al. (2020) показали, что среди 28 пациентов с продвинутым СМ, у которых СМ был первоначально пропущен, ошибочные диагнозы включали первичный миелофиброз, неклассифицируемые МДС/МПН, В-клеточную лимфому и другие миелоидные неоплазии [3].

4. Иммуногистохимическая и молекулярная панель для предотвращения диагностических ошибок. По современным рекомендациям обязательная ИГХ-панель для трепанобиоптатов КМ при подозрении на СМ включает в себя триптазу, CD117, CD25, CD30, CD2. Триптаза является наиболее чувствительным маркером, поскольку экспрессируется практически всеми ТК независимо от стадии созревания, статуса активации или тканевой локализации, что позволяет выявлять даже мелкие и/или незрелые инфильтраты ТК. Следует помнить, что ИГХ экспрессия триптазы и CD117 характерна как для неопластических, так и для нормальных ТК, поэтому CD25 является наиболее надёжным маркером клональности ТК, выявляя аномальные ТК практически при всех подтипах СМ. CD30 экспрессируется преимущественно при продвинутых формах СМ и может служить потенциальной терапевтической мишенью. Мутация KIT D816V выявляется у 80–91% пациентов с СМ.

Выводы.

1. Системный мастоцитоз представляет существенную диагностическую проблему при исследовании трепанобиоптатов костного мозга: у значительной части пациентов с продвинутыми формами заболевания первоначально устанавливается ошибочный диагноз.

2. Наиболее частой морфологической маской является SM-MPN, при этом 91% KIT-мутированных МПН имеют сопутствующий СМ при тщательном обследовании.

3. Мимикрия под классическую лимфому Ходжкина обусловлена высокой частотой CD30-экспрессии на неопластических тучных клетках, однако истинная ассоциация с ЛХ казуистически редка.

4. Обязательное применение расширенной ИГХ-панели (триптаза, CD117, CD25, CD30, CD2) и высокочувствительного молекулярного тестирования на KIT D816V являются ключевыми мерами предотвращения диагностических ошибок.

Литература

1. *Srinivas SM, Agarwal R, Babu N, et al. Systemic mastocytosis associated with Hodgkin's lymphoma in a 4-year-old child. Pediatr Dermatol. 2020;37(4):713-715. doi:10.1111/pde.14183.*
2. *Craig JW, Hasserjian RP, Kim AS, et al. Detection of the KIT mutation in myelodysplastic and/or myeloproliferative neoplasms and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes predicts concurrent systemic mastocytosis. Mod Pathol. 2020;33(6):1135-1145. doi:10.1038/s41379-019-0447-x.*
3. *Schwaab J, Cabral do O Hartmann N, Naumann N, et al. Importance of adequate diagnostic workup for correct diagnosis of advanced systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(9):3121-3127.e1. doi:10.1016/j.jaip.2020.05.005.*

Ш

Швальб А.П.

ИНТРАВИТАЛЬНАЯ ТАНАТОЛОГИЯ КАК РАЗДЕЛ СИСТЕМНОЙ МЕДИЦИНЫ

ГБУ РО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», Рязань

В практической деятельности врач пользуется набором фрагментарных масштабно-зависимых и метод-зависимых моделей, применимых в определенных пределах. Это связано с тем, что каждая специальность рассматривает болезнь и смерть с позиций своих методик и умопостроений. Системная медицина рассматривает человека не как сумму органов и отдельных диагнозов, а как систему взаимосвязанных сетей — от молекул и клеток до органов, клинических фенотипов и среды. Поэтому она стремится интегрировать геномику, транскриптомику, метаболомику, морфологию, изображения, клинические данные, течение во времени и вычислительные модели. Единственной наукой, потенциально способной связать прижизненные маркеры умирания с постмортальными изменениями в верифицированную причинно-следственную модель, является медицинская танатология в силу, помимо методологии, ещё и своеобразного склада мышления. К последнему относятся: привычка мыслить исходом, умение связывать локальное и системное, навык реконструкции процесса по его следам, способность соотносить структуру, функцию и время, понимание, что смерть — это не одномоментный акт, а последовательность материальных событий. Именно здесь — на стыке системной медицины и танатологии — рождается интравитальная танатология (ИВТ) — дисциплина о прижизненных механизмах умирания, о порогах необратимости, о переходе от повреждения к гибели клетки, ткани, органа и организма, о едином языке для морфологии, визуализации, молекулярной биологии и клиники. Интравитальная танатология — это теоретико-интегративное направление, которое опирается на достижения многих наук, синтезирует их вокруг специального предмета и вырабатывает собственные вопросы, категории, модели и критерии. Таким образом, можно говорить об этапах развития ИВТ: первый – синтетический – интеграция достижений смежных наук, второй – модельный – создание схем и индексов, третий — прикладной — источник практических ориентиров.

В основе становлении ИВТ лежат знания следующих областей науки:

1. общая патология, патологическая анатомия, патофизиология (базисные данные и подходы к пониманию патологии);

2. реаниматология и критическая медицина (переходы от дисфункции к несостоятельности, временные окна обратимости, конкурирующие механизмы умирания, цена запаздывания помощи);

3. клеточная биология (пути умирания клетки: стресс, митохондрии, мембраны, кальциевый гомеостаз, аутофагия, сенесценция, формы клеточной гибели);

4. биохимия и биофизика (энергетический срыв, ацидоз, оксидативный стресс, ионные сдвиги, нарушения мембранной проницаемости);

5. молекулярная биология (сигнальные пути, регуляция экспрессии генов);

6. клиническая медицина (сценарии движения к необратимости);

7. геронтология (падение резервов на разных уровнях);

8. иммунология (открывает механизмы саморазрушения);

9. методы прижизненной визуализации (КТ, МРТ, ядерная медицина и т.п.);

10. лабораторная медицина (динамика биомаркеров);

11. функциональная диагностика и мониторинг;

11. методологические науки (биостатистика, моделирование, эпидемиология).

Таким образом, на синтетическом этапе ИВТ, объединяя достижения других наук, изучает:

А) на клеточном уровне: претанатогенные изменения, стресс-реакции, утрату энергетической автономии, нарушение мембранной целостности, потерю ионного гомеостаза, пороги необратимого повреждения, формы гибели клетки и их сочетания;

Б) на тканевом уровне: несоответствие перфузии и метаболизма, микроциркуляторный коллапс, утрату тканевого резерва, пространственную мозаичность обратимых и необратимых зон;

В) на органном уровне: механизмы перехода от дисфункции к несостоятельности, органоспецифические точки невозврата, соотношение морфологического и функционального дефицита;

Г) на организменном уровне: системный танатогенез, конкуренцию механизмов смерти, иерархию органных вкладов, временнУю последовательность финального срыва.

Первый этап позволит создать цифровые модели перехода от повреждения к необратимости и смерти, опре-

делить маркеры этого перехода, его систематизировать. Здесь же вырабатывается собственный понятийный язык: претанатогенное состояние, танатогенный механизм, индекс танатогенности, органный порог необратимости, резерв, окно обратимости, системный танатогенез и т.п. Систематизация этих знаний позволит перейти ко второму этапу, результатом чего будут цифровые модели, схемы и индексы по органам, по типам повреждения, по времени, по связи морфологии, функции и визуализации и т.п., т.е. появится возможность объективного измерения состояния пациента в динамике и индивидуальный (а не статистический) прогноза болезни. И третий – прикладной – этап даст клинические ориентиры, критерии риска необратимости, стратификацию событий, новые рекомендации.

В качестве примера практического применения ИВТ: нами разрабатывается понятие «Индекс танатогенности» (ИТ) как числовой показатель фатального сдвига системы.

Таким образом, если системная медицина изучает болезнь как сложную динамическую систему, то ИВТ должна изучать особую область внутри этой динамики — переход от повреждения к необратимости и смерти, а индекс танатогенности количественно и индивидуально отобразит этот фатальный сдвиг.

Заключение. Классическая патологическая анатомия изучала смерть после её совершения, интравитальная танатология должна изучать смерть с момента её становления.

Ожидаемые результаты.

1. Новый язык общения с клиницистами: какой механизм ведёт к необратимости, на каком уровне, насколько далеко зашёл процесс, какие суррогаты это показывают.

2. Возвращение патологии в зону принятия решений: если патологоанатом умеет говорить не только о том, что уже погибло, но и о том, что погибает и при каких условиях станет необратимым, он снова становится методологически центральной фигурой.

3. Возможность интеграции морфологии с визуализацией и функцией: ИВТ естественно соединяет: морфологию, радиологию, биомаркеры, интенсивную терапию, цифровые модели.

4. Новые суррогатные конечные точки: порог утраты перфузии, порог необратимого метаболического срыва, утрата тканевого резерва, индекс танатогенности органа и организма.

5. Новое оправдание профессии.

Шацких А.В., Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Мороз Е.А., Смирнова Е.Ю., Смирнов И.А.

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РЕТИНОБЛАСТОМЫ: ЭНУКЛЕАЦИИ, ЭНДОРЕЗЕКЦИИ

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург

Ретинобластома (РБ) составляет от 2,5% до 4% всех злокачественных неоплазм детского возраста [1]. На современном этапе развития мультидисциплинарного подхода и органосохранного лечения органа зрения при ретинобластоме — спасение глаза становится возможным у пациентов групп от A до D [2, 3]. Однако в большинстве случаев при опухолях группы E и группы D (односторонние случаи) методом лечения остается энуклеация [3].

Получение полного своевременного прижизненного патологоанатомического описания глаза при ретинобластоме способствует ранней реабилитации пациентов. Стандартные морфологические протоколы зачастую содержат только необходимый минимум данных для определения дальнейшей тактики ведения пациентов, но иногда патологу следует представлять расширенные данные об изменении оболочек глаза при ретинобластоме, патоморфоз самой опухоли, вторичные структурные изменения глаза, которые могут обосновывать назначение адьювантной терапии, определять сроки протезирования, служить предметом научных изысканий, в том числе с комплексным подходом в составлении прогноза метастазирования [4-5]. Это возможно только при условии изготовления серийных, правильно ориентированных качественных гистологических срезов.

Кроме того, определенную долю представляет собой материал эндорезекций опухоли, полученных при малоинвазивных витреоретинальных вмешательствах – мелкофракционная взвесь опухолевых клеток [5].

Цель. Представить 20-летний опыт прижизненного патологоанатомического исследования ретинобластомы, с использованием разработанного расширенного гистологического протокола.

Материалы и методы. В период с 2005 по 2025 гг. в Патологоанатомической лаборатории ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России было исследовано 224 клини-

ческих случая ретинобластомы (из них 41 – консультативный материал готовых гистологических препаратов других учреждений).

Для удобства структурирования деталей исследования в отношение энуклеированных глаз с подозрением на ретинобластому, мы в своей работе использовали Протокол, утвержденный в 2003 году в НИИ Детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова. Протокол в последующем совместно был изменен и расширен, он содержит общие сведения о пациенте, клинический диагноз, результаты исследований и предшествующие до энуклеации методы лечения, макро- и микроописание глазного яблока.

Вырезка и макроскопическое описание при энуклеации производится с учетом топографии основного очага опухоли, определяемого по данным дооперационного исследования или с использованием методики трансиллюминации (диафаноскопии) изолированного глаза, если позволяет прозрачность роговицы и глубжележащих сред. Вскрытие осуществляется меридианально, с формированием центральной колодки (ЦК) содержащей основание опухолевого очага – кольцо сзади включающее зрительный нерв, а спереди ограниченное роговицей. Боковые колодки (БК) разделенные вдоль заливаются в отдельные блоки в диаметрально противоположном меридиане от ЦК, чтобы получить максимальный ответ по поражению всей площади сетчатки и хориоидеи. При субтотальном заполнении витреальной полости опухолевыми массами или невозможности определения топографии основного очага – вырезка ЦК осуществляется в горизонтальном меридиане, ориентиром могут служить каналы задних длинных цилиарных артерий и длинных цилиарных нервов в склере по бокам от зрительного нерва, а также сухожилия экстрабульбарных мышц. Дистальный отрезок зрительного нерва подлежит обязательному самостоятельному исследованию. Зачастую хирурги сами присылают отдельный фрагмент нерва для исследования линии резекции, или патолог его отсекает сам. Исследование проводится в поперечном срезе, так называемые «пятачки», чтобы оценить при прорастании площадь поражения линии отсечения или же быть уверенными, что нет опухолевых отсевов ни в межоболочечном пространстве, ни в стволе зрительном нерве. Влажного архива не остается.

При микроскопии золотым стандартом верификации является оценка нейробластомного строения опухоли, а именно «розеток» Хомера-Райта и Флекснера-Винтерштерна, инвазия сосудистой оболочки, прорастание по зрительному нерву. Однако опыт показывает неоднозначность оценки недифференцированного морфотипа ретинобластомы, значения зон анаплазии, возможность применения термина зрелости опухоли. Инвазия в сосудистую оболочку должна быть оценена согласно топографии, а также содержать полуколичественную характеристику опухоли в ее различных отделах. Настороженность в отношение векторов экстрабульбарного распространения опухоли относиться к зрительному нерву, эмиссариям и дренажной системе. Хотелось бы обратить внимание, что вторичные изменения глаз, например повышенное внутриглазное давление способствует внедрению опухоли в вещество зрительного нерва и появлению экстрабульбарных очагов под конъюнктивой.

Материал эндорезекции ретинобластомы требует специфической тканеподготовки. Первично содержимое витреальной кассеты, с мелкофракционной взвесью опухолевых клеток, проходит этап фильтрации, при необходимости центрифугирования, лишь потом подвергается гистологической проводке. В некоторых случаях мы применяем биоконтейнеры (донорская децеллюляризированная склера) для сохранения микробоптатов. Гистологический протокол строится на редукционной оценки сохранности опухоли после проведенного лечения, признаках ее патоморфоза и наличие фрагментов других структур глаза, удаленных вместе с опухолевым очагом.

Заключение. Вышесказанное демонстрирует лишь часть первичных и вторичных изменений глаз при ретинобластоме, что вносит трудности на всех этапах морфологической диагностики, от фиксации до получения готовых препаратов. Достижение необходимого результата возможно при поддержании тесной связи между хирургом, патологом и лаборантом-гистологом.

Литература

1. *Yousef YA, Hajja Y, Nawaiseh I, Mehyar M, Sultan I, Deebajah R, Rawashdeh K, Khurma S, Jaradat I, Al-Hussaini M. A histopathologic analysis of 50 eyes primarily enucleated for retinoblastoma in a tertiary cancer center in Jordan. Turk Patoloji Derg. 2014;30(3):171-7. doi: 10.5146/tjpath.2014.01260.*
2. *Leclerc, R. An overview of retinoblastoma and enucleation in pediatric patients / R. Leclerc, J. Olin // AORN Journal. – 2020. – Vol. 111. – № 1. – P. 69- 79.*
3. *Ушакова, Т.Л. Морфологические факторы прогноза у детей с односторонней ретинобластомой после инициальной энуклеации / Т.Л. Ушакова, А.И. Павловская, В.Г. Поляков // Онкохирургия. – 2011. – Т. 3. – № 4. – С. 4-8.*
4. *Морфогенез ретинобластомы при локальном введении цитостатиков / С. В. Саакян, И. П. Хорошилова-Маслова, С. С. Тадевосян [и др.] // Офтальмология. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 508-517.*
5. *Яровой, А.А. Роль локальных методов в системе органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы / А.А. Яровой, О.С. Кривовяз, О.В. Горовцова [и др.]. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2015. – Т. 26. – № 2. – С. 15-22.*

Шахпазян Н.К., Мидибер К.Ю., Михалёва Л.М.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА — НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

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

Актуальность. Современная молекулярно-генетическая диагностика колоректального рака (КРР) является неотъемлемой частью курации пациента. Современные рекомендации включают тестирование MSI/dMMR, анализ мутаций KRAS/NRAS и BRAF V600E при метастатическом процессе, оценку HER2-статуса, поиск редких транслокаций, мутаций POLE/POLD1, фармакогенетических маркеров. Однако эти тесты характеризуют генетику опухоли или герминальные варианты. Между тем колоректальный рак возникает и развивается в области с максимальной микробной биомассой, опухоль ткань представляет собой систему взаимодействия с опухолевой стромы, слизистого барьера и микрофлоры. Метагеномное исследоване может быть рассмотрено как дополнительный слой молекулярной диагностики с потенциалом в области скрининга, оценки прогноза прогноза и ответа на противоопухолевую терапию [1].

Цель. Обобщить современные направления применения микробиомных маркеров при колоректальном раке и представить результаты исследования опухоль-ассоциированных микроорганизмов в ткани гистологических блоков первичных колоректальных аденокарцином.

Материалы и методы. В собственное исследование включены 192 пациента с колоректальным раком: 108 мужчин и 84 женщины, медиана возраста 67 лет. Во всех случаях исследовали первичную аденокарциному толстой или прямой кишки. Материалом служили FFPE-блоки опухолевой ткани, как наиболее доступный массив клинического материала в клинической практике. Микробную нагрузку и отдельные микробные таксоны определяли методом количественной ПЦР с использованием таргетной панели Colonoflor Premium, включавшей 30 бактериальных таксонов, один род грибов (Candida spp.) и общую бактериальную нагрузку. Анализ выполняли количественно, и качественно — в режиме «обнаружено/не обнаружено». Статистический анализ включал непараметрические методы, методы логистической регрессии, LASSO-регрессию с вложенной перекрестной проверкой, а также оценку микробиологических профилей методами PCoA, PERMANOVA и PERMDISP.

Результаты. Наиболее выраженные различия были связаны со степенью дифференцировки. При сравнении G1 с объединенной группой G2–G3 опухоли более низкой дифференцировки характеризовались большей общей бактериальной нагрузкой: медиана log10 составила 10,3 [10,00–10,68] против 10,0 [9,30–10,30]; $p=1,48\times10^{-5}$, FDR q=0,0017. Кроме того, в опухолях более высокого грейда чаще выявлялся род бактерий Ruminococcus spp.: 24% против 4% в группе G1; $p<0,001$, q=0,026. Регрессионный анализ так же выявил ассоциацию увеличения общей бактериальной нагрузки с более низкой дифференцировкой опухоли, OR (отношение шансов)=2,21; 95% ДИ 1,52–3,23; q=0,00087. Для выявления Ruminococcus spp. OR составило 6,90; 95% ДИ 2,20–21,60; q=0,0201. Для Escherichia coli, Bacteroides spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium nucleatum, Blautia spp. и Roseburia inulinivorans отмечались только номинальные тенденции без сохранения значимости после статистической поправки. Модель LASSO для low-grade и high-grade опухолей показала умеренную дискриминационную способность: средняя ROC-AUC 0,707. Финальная сигнатура включала общую бактериальную нагрузку и выявление Ruminococcus spp., Clostridium perfringens и Roseburia inulinivorans. Анализ β-разнообразия не выявил выраженного глобального разделения групп.

При анализе T-стадии и общей стадии КРР воспроизводимых различий получено не было. Для Citrobacter spp. и Enterobacter spp. наблюдались номинальные ассоциации с более высокой T-категорией, однако после коррекции множественных сравнений они не сохранялись. Диагностическая модель для T1–T2 и T3–T4 имела низкую ценность: ROC-AUC около 0,59. Для стадии заболевания отмечалась слабая тенденция к снижению общей бактериальной нагрузки на IV стадии.

Обсуждение. Полученные данные согласуются с концепцией микробиома как дополнительного фатора опухолевой биологии. Степень дифференцировки является интегральным биологическим параметром, связанным с изменением архитектоники ткани, воспалением, барьерной дисфункцией, выраженностью некроза и барьерной функцией слизистой. Эти процессы могут способствовать бактериальной колонизации и накоплению бактериальной ДНК в опухолевом материале. На этом фоне общая бактериальная нагрузка может рассматриваться как интегральный показатель тканевого микробиома, а Ruminococcus spp. — как потенциальный маркер, требующий дальнейшего уточнения.

В более широком контексте микробиомные исследования при КРР уже рассматриваются как перспективное направление неинвазивного скрининга, оценки прогноза и предикции ответа на химиолучевую терапию и иммунотерапию [3]. Вместе с тем практическое внедрение ограничено отсутствием стандартизации в подходах

к виду исследуемого материала, методикам, составу когорт, популяционных особенностей и вариантов биоинформатического анализа.

Заключение. Анализ опухоль-ассоциированной микробиоты может служить для расширения диагностической модели как характеристика опухолевого микроокружения [4]. Таргетное ПЦР-профилирование ткани первичных колоректальных опухолей выявило связь с дифференцировкой опухоли. Для стадирования и оценки глубины инвазии исследованная панель оказалась менее информативной. Дальнейшее развитие направления предполагает, переходу к 16S rRNA-секвенированию, интеграции микробиомных признаков с морфологическими, иммунологическими и молекулярно-генетическими характеристиками опухоли.

Литература

1. *Liu Y., Lau H.C.-H., Cheng W.Y., Yu J. Gut Microbiome in Colorectal Cancer: Clinical Diagnosis and Treatment. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2023;21(1):84–96. doi: 10.1016/j.gpb.2022.07.002.*
2. *Piccinno G. et al. Pooled analysis of 3,741 stool metagenomes from 18 cohorts for cross-stage and strain-level reproducible microbial biomarkers of colorectal cancer. Nature Medicine. 2025;31:2416–2429. doi: 10.1038/s41591-025-03693-9.*
3. *Parajuli B. et al. Primary tumor microbiomes predict distant metastasis of colorectal cancer. npj Precision Oncology. 2025;9:405. doi: 10.1038/s41698-025-01188-x.*
4. *Sun L., Qu J., Ke X., Zhang Y., Xu H., Lv N. et al. Interaction between intratumoral microbiota and tumor mediates the response of neoadjuvant therapy for rectal cancer. Frontiers in Microbiology. 2023;14:1229888. doi: 10.3389/fmicb.2023.1229888.*

Шурыгина Е.И., Карнаухов Н.С., Пирогова Э.Н., Цветнов И.В., Волошин М.В., Ефимова М.М.

ОЦЕНКА ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ ДИФФУЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва

Актуальность. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДКБЛ) – агрессивное заболевание, составляющее около 30% всех неходжкинских лимфом и демонстрирующее значительную биологическую и клиническую гетерогенность [1]. Треть пациентов с данным заболеванием резистентны к стандартной терапии R-CHOP или демонстрируют ранний рецидив [1]. Важно выявить данную группу пациентов до начала лечения. В связи с этим ведутся поиски прогностических и предиктивных биомаркеров для стратификации риска с целью прогнозирования исхода заболевания и ответа на терапию [1]. В этом аспекте последние два десятилетия активно изучается роль опухолевого микроокружения (ОМО) [2]. ОМО – динамичная система, окружающая опухолевые клетки, включающая иммунные и мезенхимальные клетки, сигнальные молекулы и внеклеточный матрикс, которая может оказывать про- и противоонкогенный эффект [2]. На основе анализа литературы выделены компоненты ОМО, имеющие наиболее однозначный прогноз на течение заболевания при ДКБЛ [3].

Цель исследования. Разработать алгоритм иммуногистохимической оценки наиболее значимых параметров ОМО в ДКБЛ для выделения подтипов ОМО, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом.

Материалы и методы. Исследование выполнено на материале пациентов с диагнозом ДКБЛ (N=100), получавших лечение в ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ с 2023 по 2025 гг. Выделено две прогностические группы: IPI 0-2 (низкий и промежуточный низкий риск) и IPI 3-6 (высокий и промежуточный высокий риск). Для оценки состава ОМО в ДКБЛ проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к CD4, CD8, CD68, CD163, CD21, CD34, PD-L1 и гистохимическая окраска по Массону (для выявления коллагена).

Проведен цифровой анализ отсканированных гистологических препаратов в программном обеспечении для анализа биоизображений QuPath (версия 0.5.1), с подсчетом количества клеточных компонентов микроокружения и количества сосудов на HPF (поле большого увеличения, объектив x40) в 10 полях зрения, а также доли коллагеновых волокон относительно площади среза. Для сравнения различных параметров в прогностических группах использован метод Kaplan-Meyer с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics версии 22.0.

Результаты исследования. При иммуногистохимическом исследовании состава ОМО в ДКБЛ в группе с IPI 0-2 выявлено преобладание CD4+ Т-лимфоцитов, соотношение CD8+/CD4+ составило 0,2±0,1. В группе IPI 3-5 отмечается значительная доля CD163+ макрофагов, а также CD8+ Т-лимфоцитов, соотношение CD8+/CD4+ составило 2,1±0,7. Не выявлено различий в уровнях CD21+ клеток в составе ОМО в группах, в большинстве случаев экспрессия данного маркера отсутствовала. Выраженная сосудистая сеть наблюдалась в группе IPI 3-5: количество CD34+ сосудов на HPF составило 16,6±1,1, в группе IPI 0-2 данный показатель составил 9,3±0,8. Межклеточный коллагеновый матрикс преобладал в группе IPI 0-2 в сравнении с группой IPI 3-5

(11,5±1,2% и 5,0±0,9% соответственно). Количественный анализ клеточных компонентов ОМО в ДКБЛ в двух подгруппах представлен на рисунке 1.

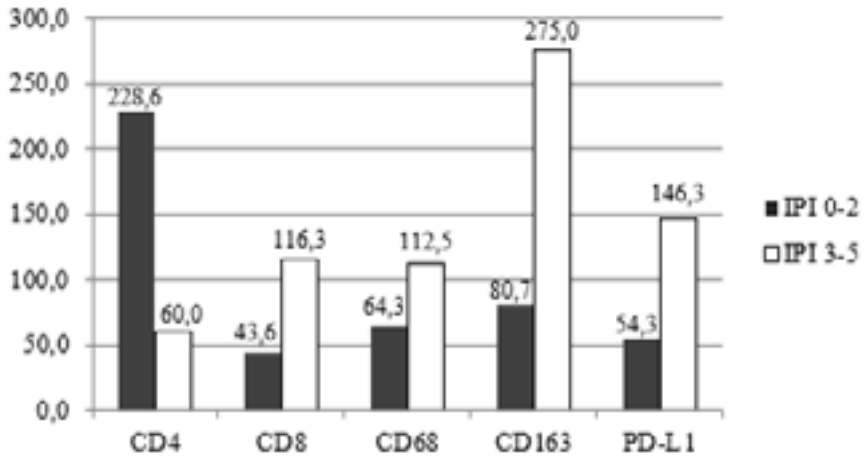


Рисунок 1. Количественный анализ клеточных компонентов ОМО в ДКБЛ в группах IPI 0-2 и IPI 3-5. По оси абсцисс – наименование компонента ОМО; по оси ординат – количество элементов на HPF.

При анализе состава ОМО в ДКБЛ выделено 4 подтипа, имеющих корреляцию с прогнозом заболевания: 1 — подобный герминальному центру, который характеризуется обилием клеток, связанных с герминативным центром, в частности, CD4+ Т-клеток; 2 — мезенхимальный подтип, характеризующийся мезенхимальными клетками (CD34+) и выраженным внеклеточным матриксом (Collagen+); 3 — воспалительный подтип, характеризующийся обилием воспалительных иммунных клеток: CD8 + Т-клеток и CD68+/CD163+ макрофагов; 4 — истощенный, в котором практически отсутствуют неопухолевые компоненты. В прогностической группе IPI 0-2 чаще встречались ДКБЛ с 1 и 2 подтипами ОМО. В группе IPI 3-5 превалировали 3 и 4 подтипы ОМО; данная группа демонстрировала худшую безрецидивную и общую выживаемость. Однако при воспалительном подтипе с высоким содержанием CD68+/CD163+ макрофагов, в большей части случаев на них отмечается экспрессия PD-L1. Данная группа может быть подходящим кандидатом для применения ингибиторов иммунных контрольных точек, нацеленных на путь PD1/PD-L1. На основе исследования разработан иммуногистохимический алгоритм для оценки состава ОМО в ДБКЛ для выделения 4-х прогностических подтипов (рисунок 2).

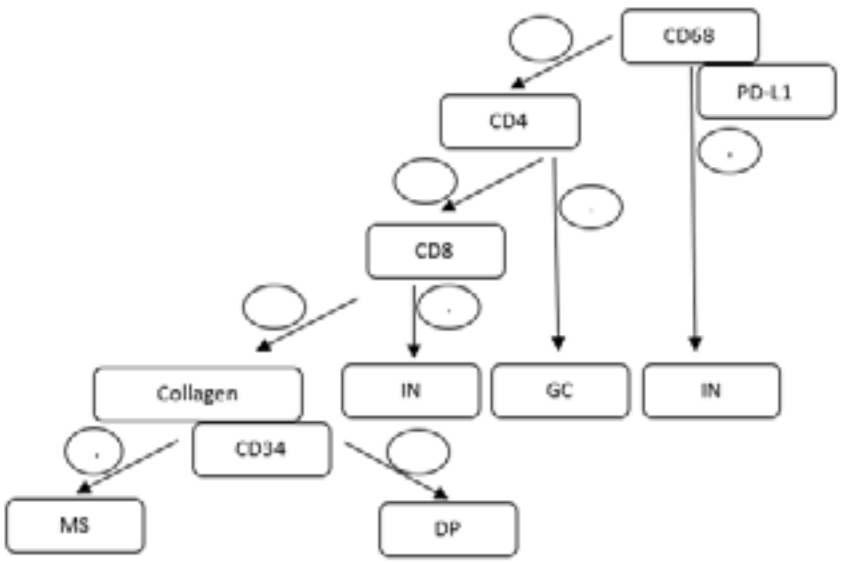


Рисунок 2. Алгоритм иммуногистохимической оценки для выделения подтипов ОМО при ДКБЛ.

Выводы. При стандартной терапии наблюдается значительная разница в выживаемости между подтипами ОМО. В дополнение к существующим клиническим и морфологическим классификациям ДКБЛ и другим прогностическим маркерам, оценка состава ОМО позволит лучше различать подгруппы пациентов с неблагоприятным прогнозом и применять персонализированную терапию. Выявление новых морфологических характеристик опухоли, в том числе особенностей состава ОМО (в частности, PD-L1+), которые имеют предиктивное значение, важно для выработки новых терапевтических стратегий ведения пациентов с ДКБЛ.

Литература

1. *Cioroianu AI, Stinga PI, Sticlaru L, Cioplea MD, Nichita L, Popp C, Staniceanu F. Tumor Microenvironment in Diffuse Large B-Cell Lym phoma: Role and Prognosis. Anal Cell Pathol (Amst). 2019; 2019:8586354.*
2. *Cerchietti L. Genetic mechanisms underlying tumor microenvironment composition and function in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2024; 143(12):1101-1111.*
3. *Wang YQ, Wang S, Yi HM, Qian Y, Wang Y, Xu HM, Xu-Monette ZY, Au K, Tian S, Dong Y, Zhao J, Fu D, Mu RJ, Wang SY, Wang L, Young KH, Xu PP, Zhao WL. Practical microenvironment classification in diffuse large B cell lymphoma using digital pathology. Cell Rep Med. 2025; 6(4):102030.*

Щ

Щеголев А.И., Туманова У.Н.

РОЛЬ ПЛАЦЕНТЫ В ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧЕ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Плацента, являясь провизорным органом, обеспечивает рост плода, включая контроль развития чужеродного для матери по антигенной структуре плода и защитную функцию от инфекционных агентов. Наряду с этим, растет количество доказательств того, что многие вирусы способы преодолевать плацентарную защиту и приводить к развитию врожденных инфекций, осложнений беременности и негативных исходов для плода [1].

Цель работы. Анализ данных литературы о роли плаценты в защите и развитии вертикальной передачи вирусных инфекций.

Материалы и методы. В основе обеспечения защиты от внешних воздействий и нормального развития плода лежат морфо-функциональные особенности плаценты, зависящие от срока гестации. Защита плода от инфекций обеспечивается так называемым плацентарным барьером, представленным синцитиотрофобластом, трофобластом, стромой ворсин и эндотелием их капилляров, и системой врожденного иммунитета. Первой и наиболее значимой линией защиты плаценты и плода от вирусного воздействия считается, согласно данным литературы [2], слой синцитиотрофобласта, покрывающий ворсины и непосредственно контактирущий с материнской кровью межворсинкового пространства. Синцитиотрофобласт представляет собой специфический многоядерный эпителиальный симпласт, образующийся вследствие непрерывного слияния подлежащих цитотрофобластов под действием фузогенных белков (синцитина-1 и синцитина-2) и GCM1 (Glial Cells Missing 1) транскрипционного фактора. Подобное динамическое самообновление синцитиотрофобласта путем слияния трофобластов и выделения синцития обеспечивает как поддержание целостности данного барьера, так и препятствует накоплению внутриклеточных включений, в том числе персистирующих вирусов. Однако защитный барьер в виде слоя синцитиотрофобласта ворсин является непроницаемым далеко не для всех инфекционных, в том числе, вирусных, агентов. Так, установленная экспрессия синцитиотрофобластом многочисленных вирусных рецепторов и корецепторов делает его важным фактором, определяющим вирусный тропизм и возможность эффективной вертикальной передачи инфекции. Находящиеся на поверхности синцитиотрофобласта микроворсинки, липид-содержащие клеточные мембраны и активное образование и отделение синцитиальных узелков создают структурные и иммунологические ниши как в качестве места прикрепления и последующего внутриклеточного проникновения вирусов, так и системного их распространения в составе апоптотических фрагментов в материнской крови.

Основными кофакторами для проникновения ряда вирусов в клетки плаценты являются, по данным литературы [3], рецепторы на клеточных оболочках синцитиотрофобласта: рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) и avb3 интегрина — для цитомегаловируса, рецепторы тирозинкиназы AXL и RO3 – для вируса Зика, галактозилцерамид и рецепторы CCR5/CXCR4 для вируса иммунодефицита человека 1 (HIV-1), ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2) и мембраносвязанная сериновая протеиназа (TMPRSS2) — для вируса SARS-CoV2. Кроме того, в клетках трофобласта, служащих предшественниками синцитиотрофобласта, также выявлены рецепторы для вируса SARS-CoV2 (ACE2 и TMPRSS2) и для вируса простого герпеса 1-го и 2-го типа (нектин-1), что указывает на его роль в качестве потенциального вирусного резервуара. Примечательно, что положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к нуклеокапсиду и S1-субъединицам белка SARS-CoV-2 была зарегистрирована в децидуальной ткани и в участках инфаркта ворсин плаценты [4].

Вышеуказанные вирусные рецепторы, локализующиеся на клетках плаценты, являются ключевыми детерминантами вирусного тропизма и необходимой предпосылкой проникновения вируса в клетки и вертикальной передачи инфекции по линии мать-плод. Однако для возникновения вирусной инфекции необходимо совершение всех этапов жизненного цикла вируса, включая проникновение, декапсидацию, репликацию, сборку и выход из клетки, зависящих от множества факторов. Наличие вирусных рецепторов на различных типах клеток плаценты определяет тканеспецифичные паттерны вирусной восприимчивости, персистенции, особенности передачи и звенья патогенеза, что подчеркивает необходимость изучения особенностей реакции клеточных популяций, а не всей плаценты в целом. Согласно данным литературы, проникновение вирусов через плацентарный барьер осуществляется путем трансцитоза либо параклеточного транспорта. В основе трансцитоза лежит механизм переноса макромолекул через поляризованные эпителиальные барьеры, для плаценты описаны три его разновидности: рецептор-опосредованный эндоцитоз, пиноцитоз и кавеоло-опосредованный транспорт. Важно, что несмотря на ряд особенностей данных механизмов, все они связаны с везикулярным чрезклеточным переносом вирусных частиц

из материнской крови в кровоток плода без развития продуктивной реакции в ткани плаценты. Эффективность вирусного трансцитоза существенно отличается для различных видов вирусов и зависит от размера вирусных частиц и типа контактирующих клеток. Параклеточный транспорт характеризуется прохождением вирусных частиц через нарушенные плотные соединения или другие межклеточные соединения. Нарушение целостности плацентарного барьера происходит в результате прямого вирусного воздействия либо развития воспалительных реакций. Так, SARS-CoV2 путем связывания с ACE2 нарушает фосфорилирование белков и соответственно вызывает проницаемость плотных соединений. Вирусы Зика и Денге активируют металлопротеиназы MMP-2 и MMP-9, приводя к протеолитическому расщеплению белков плотных соединений. Параллельно этому децидуальные и иммунные клетки ворсин, а также макрофаги (клетки Гофбауэра) генерируют провоспалительные цитокины, усиливающие нарушение межклеточных соединения и проницаемость сосудов.

Заключение. Таким образом, плацента закономерно считается основным органом защиты плода от инфекций. Развитие же внутриутробных инфекций, вызванных различными микроорганизмами, включая вирусы, указывает на необходимость выяснения путей передачи инфекционных агентов и звеньев патогенеза заболеваний с целью разработки мер профилактики и защиты.

Литература

1. *Zinserling V., Kolobov A., Lucas S. Placentitis and Perinatal Infections. Springer Cham, 2024.*
2. *Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. и др. Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2020. № 6. С. 21-28.*
3. *Robles-Minutti J.N., Cuapa-González M.A., Márquez-Domínguez L. et al. Unlocking the gate: keys to understanding zika virus interactions with human cell receptors // Curr Trop Med Rep. 2025; 12: 1-10.*
4. *Sukhikh G., Petrova U., Prikhodko A. et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 in second trimester associated with severe neonatal pathology // Viruses. 2021; 13 (3): 447.*

Щелокова Е.Е., Коган Е.А., Демура Т.А., Ковязина Н.В.

ПЕРСИСТЕНЦИЯ NUCLEOCAPSIDE И SPIKE БЕЛКОВ ВИРУСА SARS-CoV2 В РАКОВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Введение. Рак легкого является лидером в структуре мировой онкологической заболеваемости и смертности, аденокарцинома легкого (АКЛ) – наиболее частый гистологический подтип. В ряде научных работ описано увеличение заболеваемости злокачественными опухолями и прогрессирование диагностированных ранее онкологических процессов у пациентов, перенесших COVID-19, что связывают с особенностями воздействия вируса SARS-CoV2 на онкогенные сигнальные пути [1]. Ключевым звеном канцерогенеза рака легкого является раковая стволовая клетка (РСК). Вирус SARS-CoV2 проникает в клетки путем связывания Spike-белка с рецепторами АПФ2 и CD147, что является инициирующим моментом для запуска каскада молекулярных реакций, результатом которых может быть прогрессирование опухоли вследствие трансформации сигнальных путей, задействованных в онкогенезе [2]. Воспалительный процесс, вызываемый вирусом SARS-CoV2, приводит к нарушению функционирования РААС, развитию воспаления с выбросом провоспалительных цитокинов, особое значение из которых имеют ИЛ6, ФНОα, TGFβ. NF-κβ, т.к. являются звеньями и регуляторами сигнальных путей с проонкогенной активностью, способствуя выходу РСК из дормантного состояния, приводя к активации пролиферации и самообновления РСК, нарушению апоптоза. Огромное значение имеет развивающаяся при COVID19 гипоксия, стимулирующая фактор HIF1α, который потенциирует процессы эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), ангиогенез, стимулирует опухоль-асоциированные фибробласты с последующим ремоделированием дегочной ткани и развитием фиброза. Лимфопения, развивающаяся вследствие коронавирусной инфекции, и иммуносупрессивное состояние, являющееся следствием как лимфопении, вызванной вирусом SARS-CoV2, так и онкологического процесса, приводят к нарушению иммунного надзора, способствуя неопластическим изменениям и прогрессированию опухоли [1, 2]. Проведенные нами ранее исследования показывают, что нуклеокапсидный и спайк белки вируса SARS-CoV2 могут длительное время персистировать в клетках организма [3-5] при отсутствии симптомов острого респираторного заболевания и негативных результатах ПЦР мазка со слизистой носоглотки. Мы выявляли белки вируса SARS-CoV2 Nucleocapside и Spike-протеин спустя более чем 3 месяца от момента острого инфекционного заболевания в ткани легкого у пациентки с альвеолярным легочным протеинозом и в кардиомиоцитах при постковидных миокардитах [3-5]. По научным данным последствия воздействия Spike-белка вируса SARS-CoV2 равнозначны влиянию самого вируса SARS-CoV2, они обуславливают создание в организме и локально в ткани легкого

условий, благоприятных для развития и прогрессирования опухолевого процесса [1-5]. Воздействие вируса SARS-CoV2 на РСК рака легкого и стволовые клетки ткани легкого не изучено.

Цель. Охарактеризовать РСК в АКЛ по маркерам стволовости ALDH1, CD133 и CD34 и изучить возможные патогенетические аспекты прогрессирования АКЛ у пациентов после перенесенного COVID19.

Материалы и методы. Исследование проводили на операционном материале аденокарциномы легкого от пациентов с диагнозом «новообразование легкого» (64 пациента) после оперативных вмешательств, произведенных в объеме атипичной резекции легкого, лобэтомии, сегментэктомии и пульмонэктомии. Пациенты, соответствующие критериям включения в исследование, прооперированные в 2017-2020г., не болевшие COVID19, составили контрольную группу пациентов; пациенты, прооперированные в 2021-2024г., переболевшие COVID19, составили основную группу пациентов. Вырезка операционного материала сопровождалась забором фрагментов ткани опухоли (до 5 кусочков) и прилежащей ткани легкого (1-3 кусочка). Фрагменты ткани фиксировали в 10% забуференном формалине, по стандартной методике были осуществлены проводка материала и заливка в парафиновые блоки. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для иммуногистохимического исследования изготавливали пошаговые срезы на адгезивных гистологических стеклах, использовали антитела к белкам вируса — к Spike-белку (Gene Tex, SARS-CoV2 Spike Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:500) и Nucleocapside (Gene Tex, SARS-CoV2 Nucleocapside Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:500), и маркеры раковых стволовых клеток — ALDH1 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:200), CD133 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:500), CD34 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:2000). Ставили положительные и отрицательные контрольные реакции.

Результаты. При гистологическом исследовании АКЛ осуществлялось распределение на подгруппы по степени злокачественности и по стадиям согласно критериям Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (9-е издание, 2024) и классификации ВОЗ 2021 года. АКЛ были представлены инвазивными аденокарциномами преимущественно немуцинозного строения. При проведении иммуногистохимических реакций в АКЛ у пациентов, перенесших COVID19, нуклеокапсидный и спайк белки вируса SARS-CoV2 были обнаружены в цитоплазме и/или ядрах клеток АКЛ, а также в эндотелиальных клетках и макрофагах как в ткани опухоли, так и в окружающей ткани легкого, в т.ч. в пневмоцитах 2 типа, что говорит о длительной персистенции белков вируса. Во всех АКЛ имелись клетки с позитивным окрашиванием в реакциях с антителами к маркерам стволовости ALDH1, CD133, CD34. В АКЛ пациентов, не болевших COVID19, обнаруживалось не более 30% ALDH1+РСК, не более 20% CD133+РСК и единичные CD34+РСК. В АКЛ у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, обнаруживалось увеличение количества РСК с экспрессией перечисленных маркеров стволовости, достигающее максимального значения до 80% в случаях, когда имелись метастазы в лимфатических узлах. Белки вируса SARS-CoV2 обнаруживались в ALDH1+, CD133+ и CD34+позитивных РСК АКЛ у пациентов, перенесших COVID19, что может быть подтверждением взаимодействия белков вируса и, вероятно, самого вируса с РСК, с последующей стимуляцией активности РСК, с выходом последних из дормантного состояния, активацией процессов самообновления, увеличением пролиферативной активности, процессов ЭМТ, а следовательно, возрастанием инвазивного и метастатического потенциала опухоли.

Выводы. Белки вируса SARS-CoV2 Nucleocapside и Spike-протеин персистируют в ткани опухоли и окружающей ткани легкого, в макрофагах и эндотелии сосудов, и, мы предполагаем, взаимодействуют с РСК АКЛ, способствуя выходу их из дормантного состояния, активации метаболизма со стимуляцией самообновления, пролиферативной активности и ЭМТ, и, следовательно, возрастанием инвазивного и метастатического потенциала опухоли, приводящими к прогрессированию опухолевого процесса. Подтверждением нашей гипотезы является обнаружение белков вируса в РСК АКЛ наряду со значительным возрастанием количества ALDH1+, CD133+ и CD34+РСК у пациентов, перенесших COVID19, по сравнению с пациентами, не болевшими COVID19.

Литература

1. *Gosain R., Abdou Y., Singh A., et al. COVID-19 and Cancer: A Comprehensive Review // Curr. Oncol. Rep. 2020; 22: 1–15.*
2. *Щелокова Е.Е., Коган Е.А., Авраамова С.Т., и др. Особенности канцерогенеза рака легкого с участием раковых стволовых клеток при COVID-19. Эффекты фотодинамической терапии при лечении рака и COVID-19 // Архив патологии. 2025. № 87(5). С.65–73.*
3. *Коган Е.А., Демура Т.А., Щелокова Е.Е., и др. Легочный альвеолярный протеиноз, ассоциированный с персистенцией вируса SARS-CoV2 // Архив патологии. 2024. № 86(3). С.4651.*
4. *Коган Е.А., Щелокова Е.Е., Демура Т.А., и др. ALDH1-, CD133-, CD34-позитивные раковые стволовые клетки в аденокарциноме легкого у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV2 // Архив патологии. 2024. №86(5). С.514.*
5. *Коган Е.А., Щелокова Е.Е., Демура Т.А., и др. Гетерогенность экспрессии ALDH1, CD133 и CD34 в раковых стволовых клетках аденокарциномы легкого // Архив патологии. 2025. № 87(5). С.36–45.*

Я

Яшин С.С., Федорина Т.А.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ПРОЦЕССОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Портальная гипертензивная гастропатия (ПГГ) остается одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений цирроза печени, приводя к развитию острых и хронических желудочно-кишечных кровотечений. Несмотря на наличие четких эндоскопических критериев, патоморфологические и молекулярные механизмы нарушения целостности слизистой оболочки при ПГГ остаются недостаточно изученными [1, 2].

В частности, требует уточнения роль дисбаланса процессов клеточного обновления (пролиферации и апоптоза) и изменений ангиоархитектоники микрососудистого русла в условиях венозного застоя [3]. Исследование экспрессии маркеров выживаемости (Survivin), пролиферации (Ki-67, EGFR) и апоптоза (PUMA, p53, p21, caspase-3) в сопоставлении с клиническими данными позволит выявить новые патогенетические звенья повреждения желудка и определить морфологические предикторы высокого риска кровотечений.

В исследование включен материал от 68 пациентов, из них 20 случаев — секционных, 48 случая — гастробиопсии. Включали в исследование пациентов с подтвержденным диагнозом цирроза печени. В ходе исследования выделены 3 группы в зависимости от степени тяжести ПГГ:

1 группа — пациенты без ПГГ (n = 22),

2 группа — пациенты с легкой степенью ПГГ (n = 26),

3 группа — пациенты с тяжелой степенью ПГГ (n = 20).

Исследование проводили по стандартным методикам. Для проведения иммуногистохимического исследования использовали антитела Cloud-Clone Corp. (США). Гистологическое исследование проводили на микроскопе Levenhuk 400T (США), микрофотографирование – при помощи камеры ToupCam UCMOS14000KPA (КНР).

Для оценки экспрессии Survivin, PUMA и p21 использовали шкалу H-score, при этом для Survivin оценивали ядерную и цитоплазматическую экспрессию отдельно. Экспрессию p53 оценивали с использованием индекса экспрессии. Для определения индекса пролиферации и индекса апоптоза оценивали экспрессии Ki-67 и caspase-3 соответственно. Статистическую обработку данных проводили с применением критерия Манна-Уитни, поскольку распределение значений по результатам теста Шапиро-Уилка отличалось от нормального.

В результате исследования определена разнонаправленная внутриклеточная динамика Survivin в зависимости от степени тяжести ПГГ. При легкой ПГГ происходит активация его экспрессии с массивной транслокацией в цитоплазматический компартмент с достоверным повышением уровня экспрессии до 152,7 [138,4; 168,2] по сравнению с контрольной группой 2,3 [0,0; 5,1], $p<0,001$. Антиапоптическое действие Survivin в данном случае подтверждается снижением экспрессии Caspase-3 с 2,2 [1,4: 2,7] в контрольной группе до 0,5 [0,1; 0,8], что также является статистически достоверным ($p=0,011$). Ядерная экспрессия Survivin также достоверно возрастает по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$), что поддерживает процесс митоза клеток. При тяжелой ПГГ наблюдается «срыв» этого механизма адаптации, и экспрессия Survivin снижается до 32,6 [21,5; 44,8], что все еще достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$), но достоверно ниже, чем в группе 2 ($p<0,001$). Апоптоз эпителия подтверждается значительной экспрессией Caspase-3 до 8,7 [6,2: 11,5], что достоверно выше, чем в контрольной группе и при легкой ПГГ ($p<0,001$). При этом в ряде клеток выявляется феномен ядерной компартментализации»: снижение ядерной экспрессии Survivin хоть и остается достоверно значимым по сравнению с группой 2 ($p=0,042$), но менее выражено.

При легкой ПГГ наблюдается выраженное повышение экспрессии p53 с 2,3 [0,0; 4,4] до 19,1 [14,8; 23,2], что статистически достоверно ($p<0,001$). Это изменение напрямую связано и с увеличением экспрессии p21 с 27,1 [17,4; 35,6] до 143,8 [131,5; 162,2], $p<0,001$. Накопление ядерного p21 вызывает остановку клеточного цикла, что подтверждается и снижением индекса пролиферации с 28,1 [24,9; 31,8] до 13,9 [11,7; 16,2], $p<0,001$. Остановка клеточного цикла в данном случае обесценивает усилия Survivin по поддержанию митотической активности.

При тяжелой ПГГ экспрессия p53 продолжает повышаться до 42,8 [36,1; 47,9], $p<0,001$, а экспрессия p21 снижается до 46,7 [33,1; 57,4], что достоверно ниже, чем при легкой ПГГ ($p<0,001$), и статистически достоверно не различается по сравнению с контрольной группой ($p=0,058$). Происходит поломка механизма остановки клеточного цикла, однако это не приводит к увеличению индекса пролиферации, напротив, он снижается до 6,8 [4,9; 9,1], $p<0,001$.

Экспрессия PUMA, как проапоптического белка, при легкой ПГГ увеличивается умеренно с 17,3 [9,5; 23,4] до 46,8 [37,2; 55,3], p=0,006. Это повышение компенсируется экспрессией цитоплазматического Survivn. При тяжелой ПГГ экспрессия PUMA значительно увеличивается до 173,6 [155,2; 190,8], p<0,001, что нивелирует эффекты остаточного Survivin в цитоплазме, и запускает процесс апоптоза через каспазы.

При проведении корреляционного анализа определяется сильная положительная связь между экспрессией PUMA и Caspase-3 (r_s=0,82, p<0,001), сильная отрицательная связь между экспрессией цитоплазматического Survivin и Caspase-3 (r_s=-0,78, p<0,001), цитоплазматического Survivin и PUMA (r_s=-0,71, p<0,001). Наблюдается обратная отрицательная связь между экспрессией p53 и Ki-67 (r_s=-0,64, p<0,001), а также p21 и Ki-67 (r_s=-0,48, p=0,004). Во всех прочих сравнениях связи либо отсутствуют, либо являются статистически недостоверными.

Развитие портальной гастропатии носит стадийный характер. На этапе адаптации застойная гипоксия активирует p53-зависимый путь с подъемом ядерного p21 и цитоплазматического Survivin, что блокирует клеточный цикл, снижает индекс Ki-67 и подавляет Caspase-3 до минимума для выживания эпителия под контролем мембранного EGFR. При тяжелой форме ПГГ наступает срыв молекулярной цитопротекции. Происходит обвал экспрессии p21, EGFR и цитоплазматического Survivin, остатки которого нефункционально блокируются в ядрах, что доказывается полным отсутствием корреляции ядерной фракции с пролиферацией Ki-67. На этом фоне критический ишемический стресс вызывает лавинообразную индукцию проапоптотического белка PUMA, который коррелирует с эффекторной Caspase-3 и запускает митохондриальный апоптоз клеток, вызывая эрозивно-геморрагическую деструкцию слизистого барьера.

Литература

1. *Marrache M.K., Bou Daher H., Rockey D.C. The relationship between portal hypertension and portal hypertensive gastropathy // Scand J Gastroenterol. 2022; 57 (3): 340-344.*
2. *Wu R., Liu K., Shi C. et al. Risk factors for portal hypertensive gastropathy // BMC Gastroenterol. 2022; 22 (1): 436.*
3. *Nishino K., Kawanaka M., Manabe N. et al. Portal Hypertensive Gastropathy in Liver Cirrhosis: Prevalence, Natural History, and Risk Factors // Intern Med. 2022;61(5):605-613.*

I КОНГРЕСС ВЕТЕРИНАРНЫХ ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

Даут А.В., Корч М.А., Дроздова Л.И.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ КИШЕЧНОЙ СТЕНКИ НА ПАРАЗИТАРНУЮ ИНВАЗИЮ У ПРОМЫСЛОВЫХ ЖИВОТНЫХ

ФГБОУ ВО Уральский ГАУ, Екатеринбург

Введение. Промысловые животные, обитающие в дикой фауне, питаются преимущественно грызунами, птицами и насекомыми, также в рационе присутствует падаль. Такое питание обуславливает возможность заражения животных гельминтами. По данным литературы у енотовидных собак отмечено 100 % инвазирование гельминтами, часть из них локализуется в кишечнике [1].

Морфофункциональное строение кишечника обуславливает выгодную среду для обитания гельминтов: слизистая оболочка легко подвергается повреждению, в стенке кишечника усиленное кровоснабжение и идёт постоянный приток питательных веществ. Эпителий кишечника представляет собой границу, которая разделяет просвет кишечника от собственной пластинки слизистой оболочки [2].

Однако, кишечная стенка имеет ряд морфофункциональных характеристик, обеспечивающих реакцию на гельминтов: клетки каёмчатого эпителия образуют первичный барьер и могут восстанавливаться после повреждения, они являются источником выработки цитокинов; в подслизистой основе располагаются пейеровы бляшки, которые участвуют в формировании местного иммунного ответа на патогенное воздействие [3].

При поражении кишечника гельминтами развивается адаптивный иммунный ответ с секрецией IgE и IgG1. Во время жизненного цикла гельминтов в кишечной стенке, образуется ряд веществ (DAMP, IL-25, IL-33, TSLP), они активируют развитие врождённого иммунитета, который обеспечивает усиленное формирование адаптивного иммунитета [3].

Изучение морфологических изменений при поражении гельминтами является важным аспектом, определяющим реакцию организма на чужеродное воздействие, которое может нарушать работу гистогематического барьера.

Цель исследования. Изучить влияние скребней на морфологическое строение тонкого отдела кишечника и клеточный состав крови.

Материалы и методы. Материал для исследования получали при послеубойной ветеринарно-санитарной экспертизе енотовидных собак. При осмотре внутренних органов были выявлены паразитарные гранулёмы на серозной оболочке подвздошной кишки. Для гистологического исследования брали фрагменты кишечной стенки в местах локализации гранулём. Для фиксации материала использовали 10 % формалин. Подготовку материала вели по общепринятым гистологическим методикам, заливку осуществляли в парафин. Изготавливали срезы толщиной 4 мкм, окрашивали гематокислином и эозином, а также гематокислином с докраской пикрофуксином. Перед убоем у животных брали кровь для изготовления мазков. Мазки крови окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. В результате гистологического исследования инвазированной кишечной стенки подвздошной кишки выявлено нарушение гистогематического барьера, которое проявляется изменением структур, дезорганизацией слизистой оболочки, активной пролиферацией соединительной ткани и ангиогенезом.

эпителиальной выстилки и появлением большого количества кровеносных сосудов.

В зоне локализации гельминта кишечные ворсины и крипты атрофированы, слизистая оболочка находится в состоянии катарального воспаления, мышечная оболочка утолщается, в серозной оболочке выражена пролиферативная реакция со стороны соединительной ткани с формированием мощной фиброзной капсулы.

В местах внедрения скребня все оболочки стенки кишки замещаются соединительной тканью с полиморфноклеточной инфильтрацией. Вокруг зон внедрения паразита выражено сосудистое русло, которое полностью окружает замещённую соединительной тканью кишечную стенку.

В паразитарном узелке гранулематозное воспаление, в клеточном инфильтрате которого определяются гигантские клетки инородных тел, лимфоциты и плазмоциты.

В мазках крови енотовидных собак, поражённых гельминтами, преобладают гранулоцитозные лейкоциты: нейтрофилы и эозинофилы. Нейтрофилия и эозинофилия обусловлены воздействием паразитов на организм, их увеличение в крови указывает на реакцию со стороны иммунной системы посредством иммунного ответа.

Выводы. В результате внедрения скребня в толщу кишечной стенки развивается хронический энтерит. Механическое прободение стенки кишки хоботком с крючьями вызывает некроз тканей и приводит к нарушению гистогематического барьера. Атрофия ворсин и крипт, катаральное воспаление слизистой оболочки и обширный фиброз мышечного слоя в зоне фиксации паразита приводит к необратимой утрате барьерной, резорбционной и моторно-эвакуаторной функций поражённого участка кишки. Замещение мышечной оболочки соединительной тканью запускает формирование дивертикулоподобных выпячиваний серозной оболочки, выявляемых уже при макроскопическом осмотре. Активизация перигранулематозного ангиогенеза и резкая эозинофилия периферической крови свидетельствуют о системной аллергизации организма хозяина.

Литература

1. *Аль-Дулаими С. Ф. Т., Плотников Г. К., Итин Г. С. Видовая структура сообществ гельминтов енотовидной собаки (nyctereutes procyonoides gray, 1843) на территории северо-западного кавказа // ББК 20.1 (2Рос) А 455. С. 28.*
2. *McKay D.M., Shute A., Lopes F. Helminths and intestinal barrier function // Tissue Barriers. 2017 Jan 2;5(1):e1283385. doi: 10.1080/21688370.2017.1283385.*
3. *Mishra P., Palma M., Bleich D. et al. Systemic effect of intestinal helminthiasis // Mucosal Immunol 7, 753–762 (2014). doi: 10.1038/mi.2014.23.*

Карамушкина С.В., Митькин Ф.А.

СПЕКТР НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ У МЕЛКИХ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРЁХ ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ГРУПП

ФГБОУ ВО РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева

Введение. Опухоли нервной системы у мелких домашних животных встречаются с частотой от 2 до 5% всех новообразований. [1]. По данным исследования проведенного в Московском регионе (2018–2024 гг.), опухоли головного мозга диагностированы у 150 собак — это 1,2% от всех онкологических случаев и 0,28% от общего числа пациентов [2]. Гистологическая верификация выполнена в 23 случаях: менингиомы составили 54,5%, глиомы — 31,7%. Совпадение диагноза по МРТ с результатами гистологии — 92,3% для менингиом и 77,8% для глиом [2, 3].

Целью исследования было провести комплексный клинико-морфологический анализ спектра нейроэктодермальных опухолей у кошек и собак, выявить их гистологические и цитологические особенности, а также

определить ключевые дифференциально-диагностические критерии. Исследование представляет собой ретроспективный анализ семи клинических случаев, собранных в сентябре 2025 — марте 2026 годов. Исследованы биоптаты новообразований центральной и периферической нервной системы от кошек (n=4) и собак (n=3). Средний возраст животных —составил 6,9 года (от 1 года 4 месяцев до 13 лет). Цитологическое исследование проведено в трёх случаях (42,9%). Интракраниальная локализация новообразований отмечена в четырёх случаях (57,1%), периферическая — в двух (28,6%) [4, 5].

В выборке новообразований менингиомы составили три случая (42,9%): две у кошек, одна у собаки. Опухоли оболочек периферических нервов (PNST) — два случая (28,6%), выявлены только у кошек. Глиальные опухоли составляют два случая (28,6%): олигодендроглиома и глиома высокой степени злокачественности, обе у собак. Митотический индекс при менингиоме grade II составляет более 4 митозов на 10 полей зрения; при PNST grade I около 0; при нейрофиброме — 3; при олигодендроглиоме — 1–2; при глиоме high grade — 0–1. Некроз выявляется при менингиомах и глиоме, минерализация — только при менингиомах у кошек, что позволяет выделить минерализацию в качестве видового признака. Ключевыми признаками цитологического строения для менингиоим являются завитки и завихрения, состоящие из веретеновидных клеток. Для PNST отличительной чертой являются плексиформные или разнонаправленные пучки веретеновидных клеток; для олигодендроглиом характерен состав из мономорфных округлых клеток с рассыпчатым хроматином по типу «соль и перец» и капиллярной сетью.

Таблица. Основные клинико-морфологические характеристики нейроэктодермальных опухолей (n=7)

Показатель	Менингиомы (n=3)	PNST (n=2)	Олигодендроглиома (n=1)	Глиома high grade (n=1)
Доля от всех случаев	42,9%	28,6%	14,3%	14,3%
Вид животного	2 кошки, 1 собака	2 кошки	1 собака	1 собака
Локализация	Интракраниальная	Голова, конечность	Лобная доля	Ствол мозга

В представленной выборке (таблица 1) менингиомы кошек чаще имеют переходный (48,9%) и фиброзный (33,3%) типы, нередко с линейной минерализацией (88,9% случаев) [1]. У собак морфологический спектр шире, опухоли менее отграничены [2]. Цитологически для опухолей у обоих видов характерны веретеновидные и звёздчатые клетки, образующие завитки. Иммуногистохимически у собак преимущественно экспрессируется виментин, а у кошек Е-кадгерин (до 92-93% случаев) [1, 3]. У кошек опухоли оболочек периферических нервов редки, локализуются на голове или конечностях. Гистологически они представляют собой веретеноклеточные образования с паттернами Antoni A и B, экспрессируют виментин, S-100, ламинин [4]. Имеют низкую степень злокачественности, но при неполном удалении возможны рецидивы.Олигодендроглиомы представляют собой цитологически мономорфные округлые клетки, ядра с хроматином «соль и перец», скудная цитоплазма, тонкие ветвящиеся капилляры, единичные митозы. У кошек дополнительно наблюдается вакуолизация цитоплазмы и муцинозный матрикс [5].

В выборке встречается также глиома высокой степени злокачественности. Для подобных новообразований характерен выраженный клеточный атипизм, анизокариоз, грубодисперсный хроматин, очаги некроза, нейтрофильная инфильтрация, периваскулярное расположение клеток [2].

Основные различия между опухолями трёх гистогенетических групп связаны с их клеточным строением. Для менингиом характерны завитки и пласты клеток с обильной цитоплазмой, тогда как при глиальных опухолях клетки расположены разрозненно, а цитоплазмы у них мало. Олигодендроглиому выдаёт тонкая капиллярная сеть и хроматин в ядрах по типу «соль и перец». Глиома высокой степени злокачественности, напротив, отличается грубой атипией клеток, очагами некроза и беспорядочным строением.

Заключение. В ветеринарной нейроонкологии необходим комплексный подход, особенно при дифференцировке сходных по виду новообразований центральной и периферической нервной системы.

Литература

1. *Saito R., Chambers J.K., Kishimoto T.E., Uchida K. Pathological and immunohistochemical features of 45 cases of feline meningioma // Veterinary Pathology. – 2018. – Vol. 55, No. 4. – P. 543-551.*
2. *Глазов Н.А., Ватников Ю.А., Якунина М.Н. Клинические особенности опухолей головного мозга у собак в Московском регионе: ретроспективное исследование // Вестник РУДН. Серия: Агрономия и животноводство. – 2025. – Т. 20, № 3. – С. 497–508.*
3. *Rissi D.R., Miller A.D., Demeter E.A., Church M.E., Koehler J.W. Diagnostic immunohistochemistry of primary and secondary central nervous system neoplasms of dogs and cats // Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. – 2024. – Vol. 36, No. 2. – P. 153–168.*
4. *Hoffman A., Blocker T., Dubielzig R., Ehrhart E.J. Feline periocular peripheral nerve sheath tumor: a case series // Veterinary Ophthalmology. – 2005. – Vol. 8, No. 3. – P. 153–158.*
5. *Dickinson P.J., Keel M.K., Higgins R.J., Koblik P.D., LeCouteur R.A., Naydan D.K., Bollen A.W., Vernau W. Clinical and pathologic features of oligodendrogliomas in two cats // Veterinary Pathology. – 2000. – Vol. 37, No. 2. – P. 160–167.*

Кондакова Л.И.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПИНЕАЛОЦИТОВ НА ФОНЕ ТЕМНОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Световой десинхроноз, вызванный постоянным использованием гаджетов и работой в ночное время, приводит к нарушению циркадных ритмов. Это негативно сказывается на функционирование нервной и эндокринной систем, что нарушает работу репродуктивной системы и снижает фертильность. Ключевую роль в адаптации к этим изменениям играют пинеалоциты и синтезируемый ими мелатонин. Он регулирует циркадные ритмы, оказывает нейропротективное действие и влияет на репродуктивную функцию через контроль выработки пролактина, ФСГ и ЛГ. Важным элементом этой системы является белок Клото, обладающий выраженными антиоксидантными и геропротективными свойствами. Он модулирует чувствительность к инсулину, поддерживает гомеостаз кальция и фосфора, защищает клетки от окислительного стресса [1].

Цель исследования. Выявить закономерности гистологических и иммуногистохимических изменений пинеалоцитов на фоне темновой депривации и коррекции экзогенным мелатонином.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 4-х месячных 15 белых беспородных самок крыс, получено разрешение локального этического комитета Волгоградского государственного медицинского университета. Животные содержались в клетках по 5 особей при температуре от +18 до +22 С и относительной влажности воздуха 40-50% со свободным доступом к воде и корму. Животные распределены на группу контроля (n=5) и 2 экспериментальные группы по 5 особей в каждой. Животные группы контроля находились в течение 30 суток при 12/12 свето-темновом режиме, экспериментальных групп – при 24/0 свето-темновом режиме в течение 30 суток. После окончания темновой депривации животных экспериментальных групп 2 возвращали на 14 суток на 12/12 свето-темновой режим и вводили перорально внутрижелудочно 0,3 мг/кг ежедневно в 20.00. На 31 сутки животных группы контроля и экспериментальной группы 1 и на 45 сутки животных экспериментальной группы 2, находящихся под хлоралгидратным наркозом подвергали эвтаназии декапитацией с помощью гильотины. Шишковидную железу помещали в 10% забуференный формалин, проводили автоматическую стандартную гистологическую проводку на гистопроцессоре Leica TP1020. Срезы эпифиза окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Морфометрия выполнена на микроскопе Leica DM1000 с помощью программного обеспечения LAS 4.7.1. (Leica Microsystems GmbH, Германия). Измеряли минимальный и максимальный диаметр пинеалоцитов и их ядер (мкм), автоматически рассчитывалась их площадь (мкм^2). Для оценки старения пинеалоцитов проведено иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител к белку Клото (Cloud-Clone Corp., США; разведение 1:100; DF10309), для оценки программированной гибели – каспазы-3 (Cloud-Clone Corp., США, разведение 1:100; PAA626Ra01). Статистическая обработка полученных данных проведена в программе GraphPad Prism 8.0.1. с использованием непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с помощью теста Данна. Статистическую значимость устанавливали при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Морфологическое исследование эпифиза на 31 сутки на фоне темновой депривации показала изменение морфометрических параметров светлых и темных пинеалоцитов и их ядер. Площадь светлых пинеалоцитов и их ядер увеличилась на 16,9% ($p<0,05$) и 32,3% ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля. Площадь темных пинеалоцитов и их ядер увеличилась на 15,4% ($p<0,05$) и 23,1% ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля.

Отмена темновой депривации на 14 суток в экспериментальной группе 2 и введение экзогенного мелатонина привела к уменьшению площади светлых пинеалоцитов и их ядер на 9,2% ($p>0,05$) и 19,6% ($p<0,05$) соответственно по сравнению с экспериментальной группой 1. Площадь темных пинеалоцитов и их ядер уменьшилась на 16,1% ($p<0,05$) и 17,7% ($p<0,05$) соответственно по сравнению с экспериментальной группой 1.

У животных экспериментальной группы 1 в пинеалоцитах на фоне 30-суточной темновой депривации отмечалось повышение экспрессии каспаз3-3 на 46,7% ($p<0,001$) и снижение экспрессии белка Клото на 43,1% ($p<0,001$). На фоне 14 суточной отмены темновой депривации и введении экзогенного мелатонина наблюдалось понижение экспрессии каспазы-3 на 38,3% ($p<0,001$) и повышение экспрессии белка Клото увеличилась на 33,4% ($p<0,001$) по сравнению с экспериментальной группой 1.

Полученные данные подтверждают высокую чувствительность экспрессии белка Клото к изменению уровня мелатонина на фоне модификации свето-темнового режима. Стресс, вызванный 30-суточной темновой депривацией приводит к подавлению экспрессии белка Клото и активации апоптотических процессов в пинеалоцитах. Мелатонин ослабляет повреждающее воздействие данного стресса, индуцируя экспрессию антивозрастного белка Клото и снижая интенсивность апоптоза. Эти результаты согласуются с современными

представлениями о влиянии свето-темнового режима на морфофункциональное состояние шишковидной железы, синтез мелатонина [2, 3] и репродуктивную функцию [1]. Белок Клото выступает регулятором гомеостаза, а его снижение на фоне темновой депривации ассоциировано с ускоренным старением через нарушение сигнального пути Klotho/FGF 23 [4].

Заключение. Исследование подтверждает роль белка Клото 30 как регуляторного фактора, демонстрируя его экспрессию в пинеалоцитах. При моделировании темновой депривации отмечено снижение экспрессии белка Клото и повышение экспрессии каспазы-3, что свидетельствует о появлении признаков преждевременного старения в пинеалоцитах. Введение экзогенного мелатонина способствовало повышению экспрессии белка Клото, снижению экспрессии каспазы-3 и восстановлению морфологической структуры пинеалоцитов.

Литература

1. *Ahmad S. B., Ali A., Bilal M., et al. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders // Cell. Mol. Neurobiol. 2023;43(6):2437-2458.*
2. *Zhong J., Lu Z., Zhou Z., et al. Melatonin biosynthesis and regulation in reproduction // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2025;16:1630164.*
3. *Ященко С.Г., Рыбалко С.Ю. Электромагнитное излучение современных коммуникационных устройств вызывает изменение ультраструктуры эпифиза крыс // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 2. С.185-190.*
4. *Hajare A. D., Dagar N., Gaikwad A. B. Klotho antiaging protein: molecular mechanisms and therapeutic potential in diseases // Mol. Biomed. 2025;6(1):19.*

Корч М.А.

ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕЛЕЗЕНКИ КОСУЛИ СИБИРСКОЙ (CAPREOLUS PYGARGUS) ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАРАЗИТАРНОЙ НАГРУЗКЕ: ВЫЯВЛЕНИЕ ПАТТЕРНОВ

ФГБОУ ВО Уральский ГАУ, Екатеринбург

Для выявления морфофункциональных изменений селезенки на фоне хронической антигенной стимуляции недостаточно обзорной окраски гематоксилином и эозином. Необходим комплекс гистохимических методов, каждый из которых визуализирует определенный «паттерн»: распределение соединительной ткани, накопление пигментов, наличие клеточных популяций.

Цель работы. Охарактеризовать гистохимические паттерны селезенки косули сибирской из популяции Уральского региона с 100% микст-инвазией обусловленной протозойной инфекцией (род Sarcocystis spp) и нематодозом (подотряд Strongylata).

Материал для исследования был получен от половозрелых особей косули сибирской (n=10), добытых в охотничьих угодьях Уральского региона. Срезы селезенки толщиной 4 мкм, помимо обзорной окраски гематоксилином и эозином, окрашивали: по Перлсу, на выявление гемосидерина, учитывая полуколичественную оценку по шкале 1–4+ по Hall и соавт. [1]; пикрофуксином по Ван-Гизону, на выявление коллагеновых волокон; толуидиновым синим для определения локализации тучных клеток.

Результаты. Реакция Перлса выявила два паттерна распределения гемосидерина. В маргинальной зоне (граница красной и белой пульпы) интенсивность окрашивания составила 4+ (максимальная) с диффузным густым окрашиванием и макрофагами, перегруженными гранулами. В периартериальных лимфоидных муфтах (ПАЛМ) интенсивность составила 2+ (умеренная) с очаговым окрашиванием единичных положительных клеток. Маргинальная зона является основной зоной эритрофагоцитоза при усиленном разрушении эритроцитов, вызванном токсическими продуктами паразитов. Умеренное накопление гемосидерина в ПАЛМ может отражать миграцию макрофагов из красной пульпы, как было показано на экспериментальных моделях [2]. Дополнительным наблюдением стала четкая визуализация границы между красной и белой пульпой, что позволяет использовать реакцию Перлса как вспомогательный метод морфометрии.

Окраска по Ван-Гизону позволила определить фиброз красной пульпы в виде обширных полей коллагеновых волокон, замещающих тонкую ретикулярную строму и паренхиму. Стенки венозных синусов утолщены и склерозированы, строма обнажена. Этот паттерн фиброза и склероза является исходом хронического воспаления на фоне длительной антигенной стимуляции, что согласуется с данными, полученными на гемальных узлах косули [3]. Запустевшие синусы указывают на атрофию сосудистого русла и нарушение микроциркуляции.

Окраска толуидиновым синим позволила определить тучные клетки с метахроматическими гранулами, локализованные преимущественно по периферии лимфоидных фолликулов и в ПАЛМ. Присутствие тучных клеток в Т- и В-зависимых зонах указывает на Th2-опосредованный иммунный ответ, характерный для гельминтозов [4]. Тучные клетки играют ключевую роль в противопаразитарной защите через дегрануляцию, путем

выделения гистамина и протеаз, а также вызывая направленную миграцию эозинофилов [5].

Комплексный гистохимический анализ позволил выявить устойчивые паттерны: максимальное накопление гемосидерина (4+) в маргинальной зоне и умеренное (2+) в ПАЛМ; фиброз красной пульпы и склероз венозных синусов; тучноклеточную инфильтрацию в белой пульпе. Показана диагностическая ценность реакции Перлса для визуализации границы зон. Предложенный комплекс методов может быть рекомендован для оценки морфофункционального состояния селезенки у диких копытных при паразитарных инфекциях.

Литература

1. *Hall A.P., Davies W., Stamp K., Clamp I., Bigley A. Comparison of computerized image analysis with traditional semiquantitative scoring of Perls' Prussian Blue stained hepatic iron deposition // Toxicologic Pathology. 2013. Vol. 41, No. 7. P. 992–1000.*
2. *Masuda T., Satodate R., Tsuruga K., Kasai T. Quantitative assessment of a change of hemosiderin deposition with age in splenic compartments of rats // Tohoku J Exp Med. 1993. Vol. 170, No. 3. P. 169–179.*
3. *Akaydın Bozkurt Y., Karadağ Sarı E., Kabak M. Immunohistochemical study on roe deer haemal nodes // Folia Morphologica (Warsz). 2018. Vol. 77, No. 2. P. 266–271.*
4. *Finkelman F.D., Pearce E.J., Urban J.F., Sher A. Regulation and biological function of helminth-induced cytokine responses // Parasitology Today. 1991. Vol. 7, No. 3. P. 62–66.*
5. *Yoon Y.S., Shin J.W., Lee J.S. Ultrastructure of hemal nodes in the Korean goat // Korean Journal of Veterinary Research. 1999. Vol. 39, No. 1. P. 47–54.*

Корч М.А., Абрамов А.В., Даут А.В.

СТРУКТУРНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА СЕЛЕЗЕНКИ КОСУЛИ СИБИРСКОЙ (CAPREOLUS PYGARGUS) ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАРАЗИТАРНОЙ НАГРУЗКЕ

ФГБОУ ВО Уральский ГАУ, Екатеринбург

Косуля сибирская (Capreolus pygargus) является ключевым видом диких копытных на территории России и сопредельных государств. Она имеет важное промысловое значение, а также служит индикатором состояния экосистем в регионах своего обитания. В популяциях диких копытных широко распространены гельминтозы, и селезенка, как периферический орган иммуногенеза, одной из первых реагирует на антигенную стимуляцию. Работы последних лет показывают, что морфологические изменения в селезёнке, в виде увеличения массы, объёма узелков, изменения соотношения белой и красной пульпы, могут служить косвенными маркерами иммунного ответа на паразитарную инвазию [1, 2]. Однако, исследования структурной организации селезёнки именно у косули сибирской, в условиях естественной гельминтозной нагрузки единичны и фрагментарны [3].

Цель работы. Изучить структурную организацию селезенки косули сибирской в популяции Уральского региона, ассоциированной с гельминтозами, и выявить морфометрические признаки перестройки органа.

Материал получен от половозрелых особей косули сибирской (n=10), добытых в охотничьих угодьях Уральского региона. Паразитологическое исследование включало гистологию скелетной мускулатуры (выявление саркоцист) и копрологию (флотационный метод). Гистологические срезы селезенки окрашивали гематоксилином и эозином. Проведена морфометрия: толщина капсулы, количество и площадь лимфоидных фолликулов в поле зрения, толщина периартериальных лимфоидных муфт (ПАЛМ), соотношение площадей красной и белой пульпы. Паразитологическим исследованием установлена 100% зараженность животных саркоцистами в скелетной мускулатуре (5–20 цист на срез 50 мм^2) и яйцами стронгилят в толстом отделе кишечника, что создает условия для длительной хронической антигенной стимуляции. Гистологически, определяется снижение общего объема лимфоидной ткани, с сохранением зональности и клеточности лимфоидных узелков. В красной пульпе выявлено разрастание соединительной ткани (фиброз). Коллагеновые волокна формируют обширные поля, замещая ретикулярную ткань. Стенки венозных синусов утолщены, синусы запустевшие, с малочисленными лимфоцитами, плазматическими клетками и эртироцитами.

Морфометрический анализ селезенки выявил увеличение показателя толщины капсулы – 298,6 ± 70,3 мкм (на 6% выше показателей клинически здоровых особей); количество лимфоидных узелков – 1,68 ± 0,85 единиц в поле зрения (на 34% выше нормы); площадь лимфоидных узелков – 263 765,33 ± 90 551,05 мкм^2, что превышает норму в 4,2 раза [2]; толщина ПАЛМ – 69,23 ± 29,26 мкм; соотношение красной и белой пульпы – 76% : 24%. Снижение процента белой пульпы (24%) при гипертрофии узелков формирует ответную реакцию органа, характерную для хронической антигенной стимуляции с элементами истощения иммунного потенциала. Селезенка по совокупности признаков (толстая капсула, хорошо развитые трабекулы, доминирование красной пульпы) относится к депонирующему типу [4].

В данном исследовании первые представлены морфометрические данные селезенки косули сибирской из Уральского региона на фоне 100% зараженности саркоцистами и стронгилятами. Установлено, что сочетан-

ная паразитарная нагрузка индуцирует структурную перестройку органа: увеличение количества и площади лимфоидных узелков (активация гуморального иммунитета) сочетается с фиброзом и снижением процента белой пульпы (признаки хронического воспаления и истощения). Полученные данные могут служить основой для мониторинга состояния популяций косули сибирской.

Литература

1. *Corbin E. et al. Spleen mass as a measure of immune strength in mammals // Mammal Review. 2008. Vol. 38(1). P. 56–70.*
2. *Zhdanova O. et al. Morphological changes in the spleen of chickens during trichinellosis // Veterinary Sciences. 2024. Vol. 11(2). 78.*
3. *Веремеева С.А. и др. // Вестник КрасГАУ. 2023. № 3. С. 112–118.*
4. *Вишневская Т.Я., Абрамова Л.Л. // Морфологические ведомости. 2015. № 2. С. 44–49.*

Макаренко Е.С., Иванов В.С.

СРАВНЕНИЕ КЛАССИФИКАЦИЙ ТИПОВ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ЧЕЛОВЕКА И МЕЛКИХ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ

Ветеринарная гистологическая лаборатория "Science Vet", Санкт-Петербург

Плоскоклеточная карцинома (ПКК) ротовой полости является большой проблемой как у человека, так и у животных. У человека более 90% всех злокачественных опухолей слизистой оболочки рта приходится на ПКК [1]. Аналогичная картина наблюдается и у кошек – у них плоскоклеточная карцинома является самым распространенным злокачественным новообразованием ротовой полости. У собак ПКК стоит на втором месте после меланомы [2]. И у человека, и у животных, внешний вид плоскоклеточной карциномы слизистой оболочки ротовой полости может варьировать в зависимости от стадии, локализации и выраженности сопутствующего воспаления [1, 2, 4, 5], в связи с чем, окончательной диагноз ставится только после гистологического исследования. У человека и животных выделяют несколько морфологических типов ПКК, которые имеют разное клиническое поведение и прогнозы.

Таблица 1. Выделяемые морфологические типы плоскоклеточной карциномы у человека.

Человек	Типы ПКК
	Конвенциональная (G1, G2, G3)
	Базалоидная
	Веретеноклеточная (саркоматоидная)
	Веррукозная
	Папиллярная (сосочковая)
	Лимфоэпителиальная
	Carcinoma cuniculatum
	Акантолитическая (аденоидная, псведожелезистая)
	Железисто-плоскоклеточная (аденосквамозная)

Таблица 2. Выделяемые морфологические типы плоскоклеточной карциномы у собак.

Собака	Типы ПКК
	Конвенциональная (G1, G2, G3)
	Базалоидная
	Веретеноклеточная
	Папиллярная (сосочковая)
	Железисто-плоскоклеточная (аденосквамозная)
	Веррукозная

Таблица 3. Выделяемые морфологические типы плоскоклеточной карциномы у кошек.

Кошка	Типы ПКК
	Конвенциональная (G1, G2, G3)
	Базалоидная
	Веретеноклеточная
	Папиллярная (сосочковая)
	Акантолитическая (аденоидная, псведожелезистая)
	Железисто-плоскоклеточная (аденосквамозная)

Конвенциональный тип – это «классический» вариант плоскоклеточной карциномы, который, в зависимости от степени дифференцировки, подразделяется на высоко -, умеренно- и низкодифференцированный (G1, G2, G3, соответственно). В русскоязычной литературе название «конвенциональный» обычно опускается и отсутствие названия типа, вместе с наличием грейда обычно подразумевает конвенциональный тип.

У собак вышеприведенная классификация ПКК ротовой полости применяется в случае нетонзиллярной локализации, так как в силу особенностей локализации и более агрессивного клинического поведения, тонзиллярная ПКК выделяется отдельно [3]. Что касается веррукозного типа карциномы у собак, то она выделена не во всех работах и, в целом, упоминаний о ней в литературе содержится мало [2]. У кошек данный тип ПКК не упоминается. Также нам не удалось найти в литературе данных о наличии и встречаемости Carcinoma cuniculatum и лимфоэпителиальной плоскоклеточной карциномы. Следует отметить, что лимфоэпителиальный тип ПКК у человека во многих случаях ассоциирован с вирусом Эпштейна-Барр [1], который является видоспецифичным. Не исключено, что для животных возможен собственный триггер, например вирусы FeLV или FIV, которые могут индуцировать лимфопролиферативные заболевания у кошек, однако на настоящий момент данные о подобных исследованиях в общем доступе отсутсвуют.

В целом, новообразования человека изучены намного более подробно, чем у кошек и собак, поэтому не исключено, что при увеличении количества гистологических исследований опухолей ротовой полости у животных, классификация типов ПКК и наши знания об их встречаемости со временем станут более обширными.

Литература

1. *Ивина А.А. Современные представления о плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта / А.А. Ивина // Архив патологии. – 2020. – Т.82, №3. – С. 55-60. DOI: 10.17116/patol20208203155.*
2. *Meuten, Donald J. Tumours in Domestic Animals: 5th edition / Donald J. Meuten. – Wiley Blackwell, 2016. – 989 p.*
3. *Nemec, A. Histological Subtypes of Oral Non-tonsillar Squamous Cell Carcinoma in Dogs/ A. Nemec, B. Murphy, P.H. Kass and F.J.M. Verstraete // J Comp Pat – 2012. – Vol.147. – p. 111-120. DOI: 10.1016/j.jcpa.2011.11.198.*
4. *Orsini Bessera, H.E. Clinicopathologic features, tumor staging, and intratumoral inflammation in canine oral non-tonsillar squamous cell carcinomas / H.E. Orsini Bessera, G. Pedro, R. Laufer Amorim // Braz J Vet Pathol. – 2025. – Vol.18. – p. 1-7. DOI: 10.24070/bjpv.1983-0246.018019.*
5. *Tutu, P. Feline oral squamous cell carcinoma: recent advances and future perspectives / P. Tutu, F. Daraban Bocaneti, G. Altamura et al. // Front Vet Sci. – 2025. DOI: 10.3389/fvets.2025.1663990.*

Саранцева Е.С.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КОШЕК: ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ

Ветеринарная клиника «Ветлайф», Кострома

Введение. Воспалительные поражения слизистой оболочки полости рта представляют собой гетерогенную группу патологических состояний, характеризующихся схожей клинической картиной, но различными морфологическими и патогенетическими механизмами. В клинической практике данные процессы часто объединяются под обобщающими терминами, что может затруднять дифференциальную диагностику и выбор тактики лечения. Подобная клиническая картина воспалительных поражений слизистой оболочки не всегда отражает истинный характер патологического процесса. Морфологическая оценка воспалительного инфильтрата позволяет выявить различия в клеточном составе, что имеет важное значение для понимания патогенеза заболевания [3]. Согласно литературным данным, хронические воспалительные процессы слизистых оболочек у кошек сопровождаются активацией адаптивного иммунного ответа, тогда как острые процессы преимущественно характеризуются нейтрофильной инфильтрацией [3, 4, 5]. При длительной антигенной стимуляции может наблюдаться увеличение доли лимфоцитов и плазматических клеток; увеличение плазматического компонента

отражает вовлечение гуморального звена адаптивного иммунного ответа [5].

Гистологическое исследование традиционно рассматривается как «золотой стандарт» морфологической диагностики, однако его применение ограничено инвазивностью и временными затратами [1, 2, 4]. В связи с этим представляет интерес использование цитологического метода как быстрого и малоинвазивного инструмента первичной морфологической оценки.

Цель исследования. Оценить возможности цитологического метода в дифференциации воспалительных поражений слизистой оболочки полости рта на основании клеточного состава инфильтрата.

Материалы и методы. В клинической практике проводился забор материала из патологических очагов слизистой оболочки полости рта кошек с использованием цитощётки, скарификационного и инцизионного методов, тонкоигольной биопсии. Перед забором материала выполнялась санация полости рта с целью снижения микробной контаминации. Полученные образцы окрашивались по Романовскому и оценивались световой микроскопией. Оценивались: клеточный состав воспалительного инфильтрата, наличие микроорганизмов и морфологические особенности эпителиальных клеток.

Результаты. Цитологическое исследование позволило выделить несколько морфологических вариантов воспалительных поражений.

1. Нейтрофильный (септический) тип воспаления.

Характеризовался преобладанием нейтрофилов, в том числе с признаками дегенерации, а также наличием бактериальной микрофлоры. Данный профиль соответствует активации врождённого иммунного ответа и ассоциирован с инфекционным процессом [3].

2. Смешанный воспалительный инфильтрат.

Включал нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки. Такой тип отражает сочетание инфекционного воздействия и хронической антигенной стимуляции.

3. Лимфоцитарно-плазмоцитарный инфильтрат с вариабельным преобладанием лимфоцитарного или плазматического компонента.

Характеризовался преобладанием лимфоцитов и плазматических клеток. Данный тип инфильтрата отражает активацию адаптивного иммунного ответа и может быть связан с персистирующей антигенной стимуляцией [4, 5]. При этом отмечалась вариабельность соотношения лимфоцитарного и плазматического компонентов, что может отражать различное соотношение клеточного и гуморального компонентов адаптивного иммунного ответа. Во многих случаях лимфоцитарно-плазмоцитарный инфильтрат сочетался с наличием микробной флоры, что может указывать на роль вторичной инфекции в поддержании хронического воспаления.

Обсуждение. Полученные данные подтверждают, что сходные клинические проявления воспалительных поражений слизистой оболочки у кошек могут соответствовать различным морфологическим вариантам инфильтрата, что требует дифференцированного диагностического и соответствующего терапевтического подходов. Нейтрофильное воспаление отражает преимущественно врождённый иммунный ответ, тогда как увеличение доли лимфоцитов и плазматических клеток свидетельствует о вовлечении адаптивного иммунитета и хроническом течении процесса [3, 5]. Следует подчеркнуть, что преобладание лимфоцитарно-плазмоцитарного инфильтрата не является специфическим признаком отдельной нозологической формы, а отражает характер иммунного ответа при длительной антигенной стимуляции. Цитологическое исследование позволяет оперативно оценить преобладающий клеточный профиль воспаления, однако имеет ограничения, связанные с невозможностью оценки архитектуры ткани и глубины поражения.

Выводы.

1. Воспалительные поражения слизистой оболочки полости рта характеризуются морфологической гетерогенностью при сходной клинической картине.

2. Клеточный состав воспалительного инфильтрата отражает особенности иммунного ответа и может варьировать от нейтрофильного до лимфоцитарно-плазмоцитарного профиля.

3. Цитологический метод позволяет проводить первичную стратификацию воспалительных процессов на основании клеточного состава.

4. Цитологическое исследование следует рассматривать как дополнительный инструмент морфологической оценки.

Литература

1. *Gorrel C. Saunders Solutions in Veterinary Practice: Small Animal Dentistry. 2008. P. 85–94.*
2. *Gawor J., Niemiec B.A. The Veterinary Dental Patient: A Multidisciplinary Approach. 2020.*
3. *Verstraete F.J.M., Tsugawa A.J. Veterinary Dentistry: Self-Assessment Color Review. 2nd ed. 2015. P. 112.*
4. *Lee D.B., Verstraete F.J.M., Arzi B. An update on feline chronic gingivostomatitis // Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 2020. Vol. 50(5). P. 973–982.*
5. *Vapniarsky N., Simpson D.L., Arzi B., Taechangam N. Histological, immunological, and genetic analysis of feline chronic gingivostomatitis // Front. Vet. Sci. 2020. Vol. 7:310.*

napha.ru