

# КЛИНИЧЕСКАЯ и ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

При поддержке Российского общества патологоанатомов

Том 14 | № 2 | 2025

ISSN 2226-5988

eISSN 2686-6749

«Клиническая  
и экспериментальная  
морфология»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Периодичность: 6 раз в год

Основан в 2011 году

Журнал индексируется в:  
Scopus;  
RSCI;  
РИНЦ;  
представлен в информационной  
базе данных eLIBRARY.ru

Включен в перечень ВАК

**Учредитель**  
ФГБНУ «РНЦХ  
им. акад. Б.В. Петровского»  
119435, Москва,  
Абрикосовский пер., д. 2

**Адрес редакции**  
117418, Москва,  
ул. Цюрупы, д. 3  
Заведующая редакцией  
Куликова К.А.  
Научный редактор  
Васюкова О.А.

**Телефоны** +7 (499) 120-13-34  
+7 (499) 128-87-01

e-mail: cem.journal@mail.ru

www.cem-journal.ru

Тираж 500 экземпляров

Издательство  
«Группа МДВ»  
www.mdv-group.ru

**Подписные индексы:**

**70045** по каталогу  
агентства «Урал-Пресс»

**70045** по каталогу «Пресса  
России» через агентство АРЗИ

Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации  
ПИ № ФС77-83521  
от 24 июня 2022 года.

© НИИ морфологии человека  
им. акад. А.П. Авцына  
ФГБНУ РНЦХ  
им. акад. Б.В. Петровского

## Главный редактор

*Михалева Л.М.*, член-корреспондент РАН, доктор мед. наук, профессор,  
Москва, Россия

## Почетный редактор

*Кактурский Л.В.*, член-корреспондент РАН, доктор мед. наук, профессор,  
Москва, Россия

## Заместитель главного редактора

*Зайратьянц О.В.*, доктор мед. наук, профессор, Москва, Россия

## Ответственный секретарь

*Процина А.Е.*, доктор биол. наук, доцент, Москва, Россия

## Редакционная коллегия

*Александрова М.А.*, доктор биол. наук,  
Москва, Россия

*Андреева Е.Р.*, доктор биол. наук, доцент,  
Москва, Россия

*Арешидзе Д.А.*, кандидат биол. наук,  
Москва, Россия

*Банин В.В.*, член-корр. РАН, доктор  
мед. наук, профессор, Москва, Россия

*Барина И.В.*, доктор мед. наук,  
Москва, Россия

*Буравков С.В.*, доктор мед. наук,  
Москва, Россия

*Ельчанинов А.В.*, доктор мед. наук,  
доцент, Москва, Россия

*Ковригина А.М.*, доктор биол. наук,  
профессор, Москва, Россия

*Кондашевская М.В.*, доктор биол. наук,  
доцент, Москва, Россия

*Кушлинский Н.Е.*, академик РАН, доктор  
мед. наук, профессор, Москва, Россия

*Макарова О.В.*, доктор мед. наук,  
профессор, Москва, Россия

*Мхитаров В.А.*, кандидат биол. наук,  
Москва, Россия

*Низяева Н.В.*, доктор мед. наук, Москва,  
Россия

*Никитюк Д.Б.*, академик РАН,  
доктор мед. наук, профессор,  
Москва, Россия

*Николенко В.Н.*, доктор мед. наук,  
профессор, Москва, Россия

*Пауков В.С.*, доктор мед. наук,  
профессор, Москва, Россия

*Постнов А.Ю.*, доктор мед. наук,  
Москва, Россия

*Рыжова М.В.*, доктор мед. наук,  
Москва, Россия

*Савельев С.В.*, доктор биол. наук,  
профессор, Москва, Россия

*Черняев А.Л.*, доктор мед. наук,  
профессор, Москва, Россия

*Яглова Н.В.*, доктор мед. наук,  
Москва, Россия

## Редакционный совет

*Авагимян А.А.*, кандидат мед. наук,  
Ереван, Армения

*Бухвалов И.Б.*, доктор биол. наук,  
профессор, Гамбург, Германия

*Волощук И.Н.*, доктор мед. наук,  
профессор, Москва, Россия

*Воронин К.Э.*, доктор мед. наук, доцент,  
Чарльстон, США

*Гарновская М.Н.*, кандидат биол. наук,  
доцент, Чарльстон, США

*Ермолаева С.А.*, доктор мед. наук,  
Москва, Россия

*Ерофеева Л.М.*, доктор биол. наук,  
профессор, Москва, Россия

*Знойко И.Ю.*, кандидат биол. наук,  
Чарльстон, США

*Кононов А.В.*, доктор мед. наук,  
профессор, Омск, Россия

*Коришунов А.Г.*, доктор мед. наук,  
профессор, Гейдельберг,  
Германия

*Кочуков М.Ю.*, кандидат мед. наук,  
Хьюстон, США

*Кравцов В.Г.*, кандидат мед. наук,  
Тель-Авив, Израиль

*Милованов А.П.*, доктор мед. наук,  
профессор, Москва, Россия

*Мишнев О.Д.*, доктор мед. наук,  
профессор, Москва, Россия

*Пархоменко Ю.Г.*, доктор мед. наук,  
профессор, Москва, Россия

*Фатхудинов Т.Х.*, доктор мед. наук,  
доцент, Москва, Россия

*Яглов В.В.*, доктор мед. наук, профессор,  
Москва, Россия

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами редакции.  
Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

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

# CLINICAL AND EXPERIMENTAL MORPHOLOGY

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

With the support of the Russian Society of Pathology

Volume 14 | No 2 | 2025

ISSN 2226-5988

eISSN 2686-6749

“Clinical  
and experimental  
morphology”

SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
PEER-REVIEWED JOURNAL

Frequency: 6 issues per year

Founded in 2011

The journal is indexed in  
Scopus;  
Russian Science Citation Index  
(RSCI);  
online platform of the Russian  
Science Citation Index database  
eLIBRARY.ru

The Journal is included  
in the current List of Scientific  
Journals of the Higher Attestation  
Commission of Russia  
(Vysshaya Attestatsionnaya  
Komissiya, VAK)

## Journal founder

FSBSI “Petrovsky National  
Research Centre of Surgery”  
Abrikosovskiy lane, 2,  
Moscow, 119435, Russia

## Editorial office address

Tsyurupy st., 3,  
Moscow, 117418, Russia

Managing editor Kulikova K.A.  
Science editor Vasyukova O.A.

Tel. +7 (499) 120-13-34

+7 (499) 128-87-01

e-mail: cem.journal@mail.ru

www.cem-journal.ru

Edition of 500 copies

Publisher  
“Gruppa MDV”  
www.mdv-group.ru

## Subscription index:

**70045** according  
to the “Ural-Press” agency catalog

**70045** according to the “Pressa  
Rosii” catalog via ARZI agency

The mass media registration  
certificate III № ФС77-83521  
dated June 24, 2022

© Avtsyn Research Institute  
of Human Morphology of FSBSI  
“Petrovsky National Research  
Centre of Surgery”

## Editor-in-Chief

*Mikhaleva, Lyudmila M.*, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,  
Dr. Sci. Med., Professor, Moscow, Russia

## Honorary Editor-in-Chief

*Kakturskiy, Lev V.*, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,  
Dr. Sci. Med., Professor, Moscow, Russia

## Deputy Editor-in-Chief

*Zairatyants, Oleg V.*, Dr. Sci. Med., Professor, Moscow, Russia

## Executive Secretary

*Proshchina, Alexandra E.*, Dr. Sci. Biol., Associate Professor, Moscow, Russia

## Editorial Board

*Aleksandrova, Maria A.*, Dr. Sci. Biol.,  
Moscow, Russia

*Andreeva, Elena R.*, Dr. Sci. Biol., Associate  
Professor, Moscow, Russia

*Areshidze, David A.*, Cand. Sci. Biol.,  
Moscow, Russia

*Banin, Victor V.*, Corresponding  
Member of the Russian Academy  
of Sciences, Dr. Sci. Med., Professor, Moscow,  
Russia

*Barinova, Irina V.*, Dr. Sci. Med., Moscow,  
Russia

*Buravkov, Sergey V.*, Dr. Sci. Med.,  
Moscow, Russia

*Chernyaev, Andrey L.*, Dr. Sci. Med.,  
Professor, Moscow, Russia

*Elchaninov, Andrey V.*, Dr. Sci. Med.,  
Associate Professor, Moscow, Russia

*Kondashevskaya, Marina V.*, Dr. Sci. Biol.,  
Associate Professor, Moscow, Russia

*Kovrigina, Alla M.*, Dr. Sci. Biol., Professor,  
Moscow, Russia

*Kushlinsky, Nikolai E.*, Academician of the  
Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. Med.,  
Professor, Moscow, Russia

*Makarova, Olga V.*, Dr. Sci. Med., Professor,  
Moscow, Russia

*Mkhitarov, Vladimir A.*, Cand. Sci. Biol.,  
Moscow, Russia

*Nikityuk, Dmitriy B.*, Academician of the  
Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. Med.,  
Professor, Moscow, Russia

*Nikolenko, Vladimir N.*, Dr. Sci. Med.,  
Professor, Moscow, Russia

*Nizyaeva, Natalia V.*, Dr. Sci. Med., Moscow,  
Russia

*Paukov, Vyacheslav S.*, Dr. Sci. Med.,  
Professor, Moscow, Russia

*Postnov, Anton Yu.*, Dr. Sci. Med., Moscow,  
Russia

*Ryzhova, Marina V.*, Dr. Sci. Med.,  
Moscow, Russia

*Savelyev, Sergey V.*, Dr. Sci. Biol., Professor,  
Moscow, Russia

*Yaglova, Natalia V.*, Dr. Sci. Med.,  
Moscow, Russia

## Advisory Board

*Avagimyan, Ashot A.*, Cand. Sci. Med.,  
Yerevan, Armenia

*Buchwalow, Igor B.*, Dr. Sci. Biol., Professor,  
Hamburg, Germany

*Ermolaeva, Svetlana A.*, Dr. Sci. Med.,  
Moscow, Russia

*Erofeeva, Lyudmila M.*, Dr. Sci. Biol.,  
Professor, Moscow, Russia

*Fatkhudinov, Timur Kh.*, Dr. Sci. Med.,  
Associate Professor, Moscow,  
Russia

*Garnovskaya, Maria N.*, Cand. Sci. Biol.,  
Associate Professor, Charleston, USA

*Kochukov, Mikhail Yu.*, Dr. Sci. Med.,  
Houston, USA

*Kononov, Alexey V.*, Dr. Sci. Med., Professor,  
Omsk, Russia

*Korshunov, Andrey G.*, Cand. Sci. Med.,  
Professor, Heidelberg, Germany

*Kravtsov, Vladimir G.*, Cand. Sci. Med.,  
Tel Aviv, Israel

*Milovanov, Andrey P.*, Dr. Sci. Med., Professor,  
Moscow, Russia

*Mishnev, Oleko D.*, Dr. Sci. Med., Professor,  
Moscow, Russia

*Parkhomenko, Yuri G.*, Dr. Sci. Med.,  
Professor, Moscow, Russia

*Voloshchuk, Irina N.*, Dr. Sci. Med., Professor,  
Moscow, Russia

*Voronin, Konstantin E.*, Dr. Sci. Med.,  
Associate Professor, Charleston, USA

*Yaglov, Valentin V.*, Dr. Sci. Med., Professor,  
Moscow, Russia

*Znoyko, Iya Yu.*, Cand. Sci. Biol.,  
Charleston, USA

Only articles prepared in accordance with the requirements of the editorial board are accepted for publication.  
The authors point of view may not coincide with that of the editorial board.

Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in print or electronic form from the journal “Clinical and experimental morphology” are allowed only with the written permission of the publisher.

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ  
REVIEWS**

- |  |    |   |
|--|----|---|
| <p><i>Н.К. Садыхов, Н.К. Шахпазян, Л.М. Михалева,<br/>К.Ю. Мидибер</i><br/>Роль клеток-супрессоров миелодного происхождения в противоопухолевом иммунном ответе</p>  | 5  | <p><i>N.K. Sadykhov, N.K. Shakhpazyan, L.M. Mikhaleva,<br/>K.Yu. Midiber</i><br/>The role of myeloid-derived suppressor cells in antitumor immune response</p>  |
| <p><i>Д.Э. Сураев, О.В. Паклина, Д.В. Калинин,<br/>Д.Ю. Каннер</i><br/>Облигатные предраковые изменения внепеченочных желчных протоков: билиарная интраэпителиальная неоплазия, внутрипротоковая папиллярная неоплазия</p> | 16 | <p><i>D.E. Suraev, O.V. Paklina, D.V. Kalinin,<br/>D. Yu. Kanner</i><br/>Precancerous changes of extrahepatic bile ducts: biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct</p> |

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ORIGINAL RESEARCH**

- |   |    |   |
|---|----|---|
| <p><i>А.М. Мыльников, А.Б. Бучарская, Д.А. Мудрак,<br/>Г.Н. Маслякова</i><br/>Выявление гипоксией индуцируемого фактора в первично-множественных злокачественных новообразованиях почки и предстательной железы</p>   | 27 | <p><i>A.M. Mylnikov, A.B. Bucharskaya, D.A. Mudrak,<br/>G.N. Maslyakova</i><br/>Detection of hypoxia-inducible factor in multiple primary malignant neoplasms of the kidney and prostate gland</p>  |
| <p><i>А.Е. Прощина, Е.О. Грушецкая, О.С. Годовалова,<br/>А.С. Харламова, Ю.С. Кривова, Д.А. Отлыга,<br/>Е.Г. Отлыга, Г.А. Сонин, С.В. Савельев</i><br/>Рост неостриатума во время плодного периода развития человека</p>  | 36 | <p><i>A.E. Proshchina, E.O. Grushetskaya, O.S. Godovalova,<br/>A.S. Kharlamova, Yu.S. Krivova, D.A. Otlyga,<br/>E.G. Otlyga, G.A. Sonin, S.V. Saveliev</i><br/>Developmental growth of the human neostriatum during fetal stages</p>                                      |
| <p><i>Р.Ю. Митрелис, Л.М. Михалева, М.Р. Оразов,<br/>В.Е. Радзинский, С.А. Михалев, Р.А. Вандышева,<br/>Д.Н. Масалимова, Т.Ю. Кобызева, Е.Г. Хомская</i><br/>Морфофункциональные особенности спиральных артерий при хроническом эндометрите разной степени выраженности</p> | 43 | <p><i>R.Yu. Mitrelis, L.M. Mikhaleva, M.R. Orazov,<br/>V.E. Radzinsky, S.A. Mikhalev, R.A. Vandyшева,<br/>D.N. Masalimova, T.Yu. Kobyzeva, E.G. Homskaya</i><br/>Morphological and functional features of spiral arteries in chronic endometritis of varying severity</p> |

- С.А. Борзенко, С.В. Колесник, Д.С. Островский,  
А.С. Журавлев, М.Х. Хубецова, Т.З. Керимов,  
А.А. Чурилов, А.И. Колесник  
Иммуногистохимическое исследование  
пространственной взаимосвязи компонентов  
идиопатической эпиретинальной мембраны
- 52 S.A. Borzenok, S.V. Kolesnik, D.S. Ostrovskiy,  
A.S. Zhuravlev, M.Kh. Khubetsova, T.Z. Kerimov,  
A.A. Churilov, A.I. Kolesnik  
Immunohistochemical study of spatial relationships  
in idiopathic epiretinal membrane components
- Е.М. Лузикова, А.В. Московский, Ю.Н. Уруков  
Морфологическая реакция GFAP+ клеток тимуса  
на поступление мелатонина в разных световых  
условиях
- 60 E.M. Luzikova, A.V. Moskovsky, Yu.N. Urukov  
Morphological reaction of GFAP+ thymus cells  
to melatonin supply under different light conditions
- Е.Н. Горбач, Д.Р. Кислицина, О.В. Дюрягина,  
Н.В. Кубрак, Н.А. Кононович  
Особенности эластогенеза в кожном покрове  
при его повреждении спицами дистракционного  
аппарата внешней фиксации
- 70 E.N. Gorbach, D.R. Kislitsina, O.V. Dyuryagina,  
N.V. Kubrak, N.A. Kononovich  
Features of skin elastogenesis when damaged  
with the pins of the distraction apparatus of external  
fixation

## ДИСКУССИИ DISCUSSION

- А.А. Баландин, А.М. Димидова, И.А. Баландина,  
А.С. Кобелева  
Анатомическая асимметрия репродуктивной  
системы женщины: эволюционная ошибка  
или полезная особенность?
- 80 A.A. Balandin, A.M. Dimidova, I.A. Balandina,  
A.S. Kobeleva  
Anatomical asymmetry of the female reproductive  
system – evolutionary error or useful feature?

## ЮБИЛЕИ ANNIVERSARIES

- Валентин Васильевич Яглов  
(к 90-летию со дня рождения)
- 87 Valentin Vasilievich Yaglov on his 90<sup>th</sup> birthday

## Роль клеток-супрессоров миелодного происхождения в противоопухолевом иммунном ответе

*Н.К. Садыхов<sup>1</sup>, Н.К. Шахпазян<sup>1</sup>, Л.М. Михалева<sup>1</sup>, К.Ю. Мидибер<sup>1,2</sup>*

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

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

**Резюме.** Клетки-супрессоры миелодного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) на данный момент являются одними из самых активно изучаемых участников микроокружения опухоли. Они играют важную роль в защите опухоли от иммунного ответа организма, участвуют в метастазировании и опухолевой прогрессии. Несмотря на изменения в понимании и классификации, что это за группа клеток, MDSCs по-прежнему описываются как иммуносупрессивные, подавляющие функции Т-клеток, возникающие при условиях хронического воспаления и на поздних стадиях рака. В обзоре собраны последние данные литературы, касающиеся происхождения и функционирования MDSCs, рассмотрены основные механизмы их проопухолевой активности, включая влияние на иммунный ответ, ангиогенез, метаболизм опухоли, выделены перспективные направления дальнейшего изучения MDSCs как ключевого компонента опухолевой стромы.

**Ключевые слова:** миелоидные клетки-супрессоры (MDSCs), воспаление, микроокружение опухоли, иммуносупрессия

**Для корреспонденции:** Николай Кязимович Садыхов. E-mail: drawnman@mail.ru

**Для цитирования:** Садыхов Н.К., Шахпазян Н.К., Михалева Л.М., Мидибер К.Ю. Роль клеток-супрессоров миелодного происхождения в противоопухолевом иммунном ответе. Клини. эксп. морфология. 2025;14(2):5–15. DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.5-15.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №-25-00196.

Статья поступила 05.06.2024. Получена после рецензирования 26.07.2024. Принята в печать 26.09.2024.

## The role of myeloid-derived suppressor cells in antitumor immune response

*N.K. Sadykhov<sup>1</sup>, N.K. Shakhpazyan<sup>1</sup>, L.M. Mikhaleva<sup>1</sup>, K.Yu. Midiber<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Abstract.** Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are currently among the most actively studied group of cells in the tumor microenvironment. They play a key role in protecting the tumor from the immune response and are involved in metastasis and tumor progression. Despite changes in the understanding and classification of what MDSCs are, they are still described as immunosuppressive cells downregulating T cells and arising in chronic inflammation and late-stage cancer. This review collects the latest data on the origin and functioning of MDSCs; examines the main mechanisms of their protumor activity, including their effect on immune response, angiogenesis, and tumor metabolism; and identifies promising areas for further study of MDSCs as a key component of tumor stroma.

**Keywords:** myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), inflammation, tumor microenvironment, immunosuppression

**Corresponding author:** Nikolay K. Sadykhov. E-mail: drawnman@mail.ru

**For citation:** Sadykhov N.K., Shakhpazyan N.K., Mikhaleva L.M., Midiber K.Yu. The role of myeloid-derived suppressor cells in antitumor immune response. *Clin. exp. morphology.* 2025;14(2):5–15 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.5-15.

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 25-00196.

**Received** 05.06.2024. **Received in revised form** 26.07.2024. **Accepted** 26.09.2024.

## Введение

Онкологические заболевания – сложная проблема здравоохранения мирового масштаба. Согласно статистике, они являются причиной каждой шестой смерти [1]. В 2022 году было зарегистрировано около 20 миллионов новых случаев рака и 9,7 миллиона смертей от рака. По оценкам, примерно у каждого пятого мужчины или женщины в течение жизни развивается рак, при этом примерно каждый девятый мужчина и каждая двенадцатая женщина умирают от него [2]. В настоящее время около 50% случаев онкологических заболеваний выявляется на поздней стадии, что приводит к ухудшению результатов лечения и увеличению показателей смертности [3]. Приведенная статистика подчеркивает необходимость поиска новых методов диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Один из ключевых механизмов, изучение которого может помочь в разработке новых методов борьбы с онкологическими заболеваниями, – взаимодействие опухоли и опухолевой стромы. Опухолевые клетки способны взаимодействовать с окружающими тканями, формируя строму, создающую благоприятное микроокружение для поддержки опухолевого роста [4]. Известно, что опухолевая строма многокомпонентна, в ее состав входят клетки различного происхождения, в том числе миелоидного (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs), кровеносные и лимфатические сосуды, внеклеточный матрикс. Микроокружение опухоли (tumor microenvironment, TME) высвобождает множество гуморальных факторов, которые уже на уровне костного мозга изменяют нормальную дифференцировку миелоидных клеток, тем самым способствуя их превращению в MDSCs [5].

В настоящее время считается, что MDSCs играют одну из ключевых ролей в подавлении противоопухолевого иммунного ответа с помощью ряда механизмов, включая опосредованное и прямое воздействие на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета. Также есть данные об активном участии этого вида клеток в процессах опухолевой прогрессии ангиогенеза и метаболического репрограммирования опухоли. Все это делает этот вид клеток опухолевого микроокружения актуальным и практически важным объектом изучения.

## Общая характеристика миелоидных клеток-супрессоров

Миелоидные клетки-супрессоры (MDSCs) представляют собой функциональную гетерогенную субпопуляцию миелоидных клеток, обладающих имму-

носупрессивными свойствами и формирующихся под влиянием микроокружения опухоли. В здоровых тканях они отсутствуют или находятся в незначительных количествах. У взрослого человека накапливаются в тканях при патологических состояниях, таких как опухоли и воспаление, однако интересно, что есть данные о значимой роли MDSCs в формировании нормального иммунитета у новорожденных в первые месяцы жизни [6, 7].

Выделяют две основные подгруппы MDSCs: моноцитарные (M-MDSCs) и полиморфноядерные, или гранулярные (PMN-MDSCs). PMN-MDSCs имеют общие фенотипические и морфологические признаки с нейтрофилами, тогда как M-MDSCs похожи на моноциты и, подобно моноцитам, могут дифференцироваться в макрофаги [8]. Другая субпопуляция MDSCs, на которой отсутствуют маркеры макрофагов и гранулоцитов, называется MDSCs ранней стадии (e-MDSCs) [9]. Недавно также стали выделять субпопуляцию фиброцитарных MDSCs (F-MDSCs), которые впервые были выделены из клеток пуповинной крови [10–12]. Известно, что большинство MDSCs, обнаруживаемых в опухолях, является PMN-MDSCs, на их долю приходится более 75%, при этом M-MDSCs составляют всего 10–20% [13, 14]. Несмотря на такую количественную разницу, есть данные свидетельствующие, что основной иммуносупрессивный эффект обусловлен M-MDSCs [15].

Недавнее исследование на мышах показывает, что субпопуляционный состав MDSCs в тканях зависит от пола [16]. У самцов мышей в отличие от самок выявлено повышенное содержание M-MDSCs в опухолевых тканях, а в периферической крови количество PMN-MDSCs было больше у самок.

## Имунофенотип MDSCs

Выделяют общие для всех субпопуляций MDSCs человека поверхностные маркеры, к которым относят CD45, CD11b, CD33. Для иммунофенотипирования и выявления субпопуляций применяют дополнительные маркеры. К примеру, M-MDSCs экспрессируют CD15 и CD66b, в то время как PMN-MDSCs экспрессируют CD14, lectin-type oxidized LDL рецептор 1 (LOX-1) и отличаются низкой экспрессией HLA-DR [17]. Кроме того, незрелые e-MDSCs характеризуются низкой экспрессией LIN, выраженной экспрессией CD117, CD34 [18]. Иммунофенотип F-MDSCs представлен экспрессией CD11b и CD11c, CD33, IL-Ra, CD13, CD86, CD40, коллагена V и  $\alpha$ -SMA, другие исследователи определили экспрессию CD45, CD34, HLA-DR [10, 12].

Иммунофенотип субпопуляций MDSCs человека |  
Immunophenotype of human subpopulations of MDSCs

Субпопуляции MDSCs   Subpopulations of MDSCs	Иммунофенотип (поверхностные антигены)   Immunophenotype (surface antigens)	Источники   References
PMN-MDSCs	CD11b+, CD13+, CD14-, CD15+, CD16+, CD33+, CD66b+, LOX1+, HLA-DR-, CD84+	[22–30]
M-MDSCs	CD11b, CD14+, CD15-, CD33+, HLA-DR-/low, CD66b, CD84+/-, S100A9+	[22, 23, 25–30]
E-MDSCs	CD11b+, HLA-DR-, CD14-, CD15-, CD33+, CD66b-, CD19-, CD56-, Lin-	[23, 28, 31–33]
F-MDSCs	CD11b+, CD11c+, CD13+, CD14+, CD15+, CD33+, CD34+, CD40+, CD45+, HLA-DR+, IL-4Ra+, CD86+, collagen V+, $\alpha$ -SMA+	[10, 12]

Для всех MDSCs характерна выраженная экспрессия CD123, что позволяет их дифференцировать от морфологически сходных базофилов [19].

Недавно было показано, что lectin-type oxidized LDL receptor 1 (LOX-1) высоко экспрессируется на поверхности PMN-MDSCs человека, что позволяет отделять эти клетки от нейтрофилов в периферической крови и тканях [20]. В свою очередь, M-MDSCs, как и макрофаги, экспрессируют молекулы MHC класса II – HLA-DR, в отличие от моноцитов [21]. Данные об иммунофенотипе разных субпопуляций MDSCs представлены в таблице.

### Механизмы иммуносупрессивного действия MDSCs

Как известно, основной биологической функцией, приписываемой MDSCs в патологическом очаге, является иммуносупрессия [13].

Иммуносупрессорное действие MDSCs связано с множеством факторов. К примеру, обе субпопуляции способны через экспрессию гена *ARG-1* синтезировать аргиназу, которая истощает аргинин из микроокружения опухоли. Это, в свою очередь, приводит к остановке клеточного цикла на фазе G<sub>0</sub>–G<sub>1</sub> в T-клетках, не давая им переходить в цитотоксические T-клетки [34–36]. Известно также, что имеется IDO-зависимый метаболизм триптофана, который является еще одним механизмом, используемым MDSCs для подавления иммунных реакций [37]. Индоламин 2,3-деоксигеназа (IDO) участвует в катаболизме триптофана, выработка этого фермента приводит к уменьшению триптофана и индуцирует экспансию регуляторных T-клеток (Tregs), которые подавляют функцию цитотоксических T-клеток. Также известным механизмом влияния MDSCs на иммунитет является продукция NADPH-оксидазы (Nox2)

и NO-синтазы в большом количестве, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) (например, O<sup>2-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) и NO.

При исследовании мышиных моделей рака молочной и поджелудочной железы выявлено, что межклеточные контакты между MDSCs и естественными киллерами (NK-клетками) могут ингибировать IL 2-опосредованную активацию NK-клеток и выработку перфорина, снижая способность NK-клеток атаковать опухолевые клетки. MDSCs могут блокировать секрецию IFN- $\gamma$  NK-клетками, а NO, продуцируемый MDSCs, дополнительно воздействует на рецептор NK Fc, ингибируя цитотоксичность NK-клеток [38, 39].

Кроме того, MDSCs способны оказывать непосредственное иммуномодулирующее действие через влияние на ангиогенез, ремоделирование межклеточного матрикса и воздействия на воспалительные процессы. Обнаружено, что MDSCs выделяют матриксные металлопротеиназы (MMPs), факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и АФК [40]. Эти выделяемые молекулы, в частности, вызывают окислительный стресс окружающих клеток и через регуляцию ряда сигнальных путей, таких как MAPK, NF- $\kappa$ B, HIF-1, и факторов транскрипции, например AP-1, активируют провоспалительные гены [41].

Ряд цитокинов, которые секретируются MDSCs, также подавляет иммунный ответ: IL-6, IL-10, TGF $\beta$  и VEGF-A [36]. Кроме того, MDSCs опосредуют развитие индуцируемых опухолью Tregs и T-хелперных 17 клеток (Th17) [42]. Известно, что такая субпопуляция как F-MDSCs может блокировать пролиферацию CD8 лимфоцитов и превращать CD4+ T-клетки в супрессорные Treg-клетки, что согласуется с ролью MDSCs как иммуносупрессивных антигенпрезентирующих клеток (АПК), контролирующей T-клеточный имму-



нитет [12]. В отличие от других субпопуляций MDSCs F-MDSCs проявляют свою супрессивную активность не через L-аргинин опосредованные пути, а по еще не установленному механизму, предположительно основанному на поддержке Treg-клеток [12]. Есть исследования, свидетельствующие, что иммуносупрессорная функция F-MDSCs требует непосредственного клеточного контакта с активированными T-клетками [11].

В связи с высокой актуальностью исследования роли механизмов контрольных точек иммунитета в онкологии, интересно, что гипоксия через HIF-1 $\alpha$  вызывает сверхэкспрессию PD-L1 у MDSCs как на уровне мРНК, так и на уровне трансляции [43].

### MDSCs: путь от костного мозга до ткани

Предшественники MDSCs, как и все клетки миелоидного ряда, появляются в результате миелопоэза, проходящего в костном мозге. Тем не менее нужно отметить, что в ряде случаев MDSCs при онкологических заболеваниях также могут происходить из селезенки или печени [44]. Установлено, что при онкологических заболеваниях костный мозг находится в состоянии хронического воспаления в связи с воздействием опухолевых факторов роста и цитокинов. Вследствие этого происходит нарушение экспрессии и функции факторов транскрипции генов, участвующих в дифференцировке клеток миелоидного ростка, что искажает дифференцировку клеток и генерирует предшественники MDSCs вместо классических предшественников моноцитов или гранулоцитов [45]. Предшественники MDSCs происходят от мультипотентных гематопоэтических стволовых клеток (HSCs). HSCs, в свою очередь, дифференцируются в общие миелоидные предшественники (CMPs), которые дифференцируются в предшественники миело- и моноцитопоэза (GMPs) и в последующем во весь спектр моноцитарных и гранулоцитарных клеток, в том числе MDSCs [46]. Есть данные, полученные на мышиной модели ряда опухолей, включая тимому, карциному легкого Льюиса, рак молочной железы, что подавление гена ретинобластомы (*Rb1*) посредством эпигенетических модификаций с участием гистондеацетилазы 2 (HDAC-2) способствовало преобразованию M-MDSCs в PMN-подобные клетки. Эти клетки обладают общими чертами PMN-MDSCs, включая иммуносупрессивную активность и высокую продукцию активных форм кислорода. Однако только подавление экспрессии *Rb1* в PMN-подобных клетках не показывает иммуносупрессивных свойств – требуется дополнительное влияние опухолевых клеток, или опухолевого микроокружения [47]. Эти же исследователи позже продемонстрировали, что у пациентов онкологического профиля PMN-MDSCs могут генерироваться из M-MDSCs через моноцитарноподобные предшественники гранулоцитов (MLPGs) и этот процесс также связан с низкой экспрессией *Rb1* [48].

В тканях MDSCs могут дифференцироваться следующим образом.

1) При наличии воспалительных факторов опухолевого происхождения M-MDSCs дифференцируются в иммуносупрессивные макрофаги (M2). В то же время при наличии HIF-1 $\alpha$  в TME M-MDSCs могут дифференцироваться в ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM) через STAT3 сигнальный путь [38, 49, 50].

2) MDSCs могут дифференцироваться в DCs, что было продемонстрировано на примере переноса MDSCs опухолевым реципиентом [50]. Другие исследователи также продемонстрировали, что в микроокружении опухоли M-MDSCs могут дифференцироваться в воспалительные дендритные клетки (Inf.DCs).

3) Есть данные, что PMN-MDSCs, попав в TME, способны дифференцироваться в ассоциированные с опухолью нейтрофилы (TAN) [33, 40, 46, 51, 52].

Моноциты здоровых людей могут превращаться в M-MDSCs при воздействии опухолевых клеток и микроокружения с высоким уровнем IL-10 или простагландина E2 (PGE2) [15]. Аналогичный механизм наблюдается при трансформации нейтрофилов в PMN-MDSCs [52].

Также после выхода из костного мозга мультипотентные гематопоэтические стволовые клетки могут превращаться в MDSCs в селезенке, где может происходить экстрамедуллярный миелопоэз. Таким образом, возможно, что экспансия MDSCs происходит во вторичных лимфоидных органах [53]. Стоит отметить, что дифференцировка M-MDSCs в макрофаги и дендритные клетки в лимфоидных тканях пациентов онкологического профиля ингибируется [40].

По классической теории принято, что формирование предшественников MDSCs в костном мозге происходит в два этапа: пролиферация и активация под воздействием факторов опухоли и самих MDSCs [44, 54].

На этапе пролиферации происходит деление MDSCs, и за это отвечают факторы роста опухолевого происхождения, которые включают в себя гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а некоторые исследователи выделяют и фактор стволовых клеток (SCF), IL-1, IL-3 [42, 45, 54, 55]. Эти факторы стимулируют миелопоэз и способствуют экспансии MDSCs в лимфоидных органах и микроокружении опухоли (TME) путем активации сигнальных путей JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, Ras/Raf/Erk [56]. В частности, важную роль в этом процессе играют транскрипционные факторы/регуляторы STAT3, STAT5, IRF8, C/EBP $\beta$ , NOTCH [54, 56]. Однако нужно понимать, что не все опухоли продуцируют гемопоэтические факторы роста, и механизмы, регулирующие гемопоэз в опухолях этих типов, остаются неизвестными [45].



На втором этапе (активация) происходят функциональная активация MDSCs и приобретение ими иммуносупрессивных свойств. Активация обуславливается в первую очередь факторами, продуцируемыми стромой опухоли и/или активированными Т-клетками, включающими как провоспалительные цитокины IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , так и противовоспалительные факторы IL-4, IL-13, PGE2 [46, 53, 57]. Сигнальные пути, участвующие в активации MDSCs, включают STAT6, Nuclear Factor-kB (NF-kB) и STAT1 [54, 55]. Краткая схема влияния факторов, выделяемых опухолью на развитие MDSCs, представлена на рисунке.

При онкологических заболеваниях в костном мозге под влиянием факторов роста опухоли патологически активируются предшественники миело- и моноцитопоза (GMP) через STAT3, IRF8, C/EBP $\beta$ , в связи с чем нарушается дифференцировка моноцитарных и гранулоцитарных предшественников, что приводит к образованию М- и PMN-MDSCs. В опухоли и ее окружении под воздействием высокого уровня IL-10 и PGE2 моноциты способны превращаться в М-MDSCs. Подобным образом нейтрофилы трансформируются в PMN-

MDSCs, которые могут дифференцироваться в ассоциированные с опухолью нейтрофилы (TANs). М-MDSCs также дифференцируются в микроокружении опухоли в Inf.DCs, M2 макрофаги под воздействием воспалительных факторов и при гипоксии в ассоциированные с опухолью макрофаги (TAMs).

**Роль MDSCs в метастазировании и ангиогенезе**

Опухоль выделяет хемотаксические молекулы в свое микроокружение. MDSCs имеют специфические рецепторы на поверхности, которые способны реагировать на эти сигналы. К хемотаксическим молекулам относится целый ряд веществ: семейство хемокинов C-X-C, включающее CXCL1, CXCL8, CXCL12, семейство хемокинов C-C: CCL1, CCL2, CCL3, CCL5, CCL7. К рецепторам хемокинов причисляют CCR2, CCR5 и рецептор CXCR4 [58, 59]. Эти молекулы в высокой концентрации находятся в тканях, где встречаются MDSCs, включая TME и очаги воспаления. Кроме хемокинов и их рецепторов ряд молекул может вызывать хемотаксис и инфильтрацию MDSCs в опухолевые ткани: S100, VEGF, компонент комплемента C5a и CSF1.

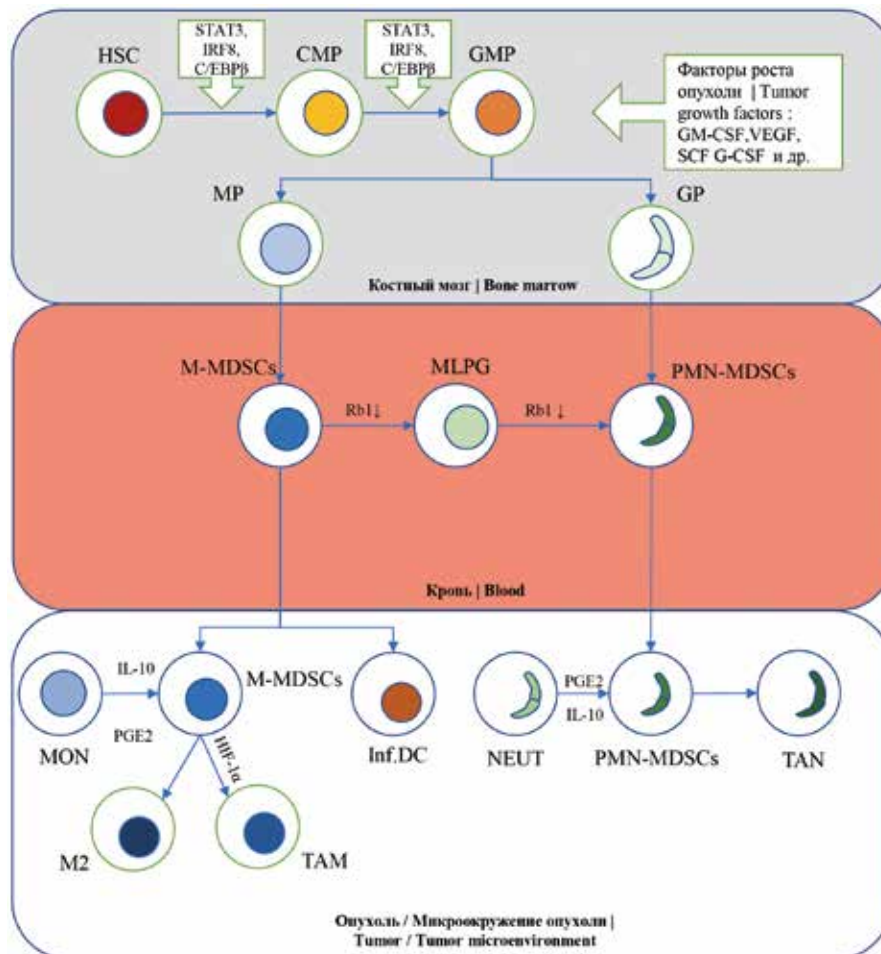


Рис. Влияние факторов, выделяемых опухолью на развитие MDSCs  
 Fig. Influence of tumor-derived factors on development of MDSCs

Все субпопуляции MDSCs способствуют метастазированию через ремоделирование внеклеточного матрикса посредством выделения MMP-9, разрушающей коллаген IV типа [60], что позволяет опухолевым клеткам инфильтрировать ткани. Есть исследования, свидетельствующие о положительной корреляции между количеством выделяемой MDSCs MMP-9 и стадиями разных видов опухолей [61].

Известно, что PMN-MDSCs играют роль в метастазировании, формируя преметастатические ниши с участием рецепторов хемокинов CXCR2 и CXCR4 [37, 62]. Также накопление MDSCs в метастатических очагах происходит вследствие специфических хемотаксических путей (например, CCL2, M-CSF, CXCL2) [63]. Более того, установлено, что повышенная кислотность, характеризующая очаги воспаления, является одним из основных аттракторов миелоидных клеток, хотя молекулярные механизмы, лежащие в основе этого процесса, в настоящее время мало изучены [51].

Метастазирование опухолей невозможно без формирования новых сосудов – ангиогенеза. Известно, что способность MDSCs регулировать ангиогенез опухоли аналогична таковой у M2-TAM. MDSCs стимулируют и поддерживают ангиогенез опухоли главным образом за счет секреции MMPs (MMP-9). В частности, установлено, что MMP-9 усиливает ангиогенез и стимулирует новую сосудистую сеть опухоли благодаря увеличению биодоступности VEGF [59].

Показано, что количество MDSCs в опухоли положительно коррелирует с внутриопухолевой концентрацией VEGF [64]. В присутствии VEGF MDSCs могут создавать проангиогенную среду внутри опухолей путем секреции других ангиогенных факторов, включая CCL2, CXCL8, CXCL2, IL-1 $\beta$ , ANGPT1, ANGPT2 и GM-CSF [65]. Эти же факторы могут в дальнейшем формировать порочный круг, способствуя накоплению MDSCs в опухоли. Другим проангиогенным фактором MDSCs является экспрессия проопухолевого белка прокинетицина-2, также известного как Bv8, который играет важную роль в ангиогенезе, опосредуемом MDSCs [66, 67].

Семейство факторов VEGF, выделяемое MDSCs, кроме ангиогенеза также играет ключевую роль в подавлении иммунного ответа опухоли, негативно воздействуя на АПК и эффекторные Т-клетки, одновременно усиливая эффекты иммуносупрессивных клеток, таких как регуляторные Т-клетки (Treg). Связывание факторов VEGF с их рецепторами (главным образом VEGFR2) ингибирует дифференцировку моноцитов в дендритные клетки (DC), что способствует уклонению от иммунного ответа, блокируя презентацию опухолевых антигенов. Этот эффект опосредован ингибированием ядерного фактора NF- $\kappa$ B в DC, что также приводит к увеличению экспрессии PD-L1 на DC [68].

Таким образом, данные исследований позволяют предположить, что MDSCs играют важную роль в метастазировании опухолей через вовлечение хемоклиновых механизмов рекрутинга и ремоделирования межклеточного матрикса и активное участие в неангиогенезе.

### Метаболизм MDSCs

Быстрая пролиферация опухолевых клеток, ангиогенез и прочие механизмы требуют большого количества АТФ для удовлетворения биосинтетических и энергетических потребностей опухоли. Для этого опухолевые клетки перестраивают свой метаболизм в сторону анаэробного гликолиза даже в аэробных условиях, создавая эффект Варбурга [69]. В связи с этим происходит постоянная конкуренция за питательные вещества, в том числе между раковыми клетками и MDSCs. В конечном счете MDSCs тоже начинают перестраивать свой метаболизм. Далее рассмотрены ключевые метаболические пути в MDSCs, которые принимают участие в формировании микроокружения опухоли и развитии воспалительных процессов.

MDSCs демонстрируют высокий уровень гликолитической активности, о чем свидетельствует увеличение уровня пируваткиназы в этих клетках. Более того, до 95% АТФ, вырабатываемой в MDSCs, зависит от гликолиза [70, 71]. MDSCs снижают потребление кислорода и зависящую от окислительного фосфорилирования продукцию АТФ на 60% в процессе их активации [72, 73]. Вклад пентозофосфатного пути как и окислительного фосфорилирования остается на низком уровне, требуемом для обеспечения дальнейшего метаболизма L-аргина [71].

Метаболиты, которые производятся во время гликолиза, способны защищать MDSCs от апоптоза, препятствуя выработке избыточных активных форм кислорода. К таким метаболитам относится фосфоенолпируват (PEP), являющийся антиоксидантом [74].

Увеличенное поглощение глюкозы опухолевыми клетками и MDSCs препятствует активации Т-клеток, поскольку активированным Т-клеткам требуется значительное количество глюкозы для последующей продукции эффекторных цитокинов. Если активные Т-клетки не способны использовать гликолиз вследствие конкуренции за глюкозу с опухолевыми клетками и MDSCs, то их способность секретировать интерферон (IFN- $\gamma$ ) значительно снижается [75].

Другим метаболитом гликолиза является лактат, который играет важную роль в ТМЕ, он может стимулировать иммуносупрессивные свойства MDSCs [76, 77]. В подтверждение этого можно привести исследование, в котором нокаут лактатдегидрогеназы А, ключевого фермента гликолиза, приводит к снижению количества MDSCs в опухолевых тканях и селезенке [78]. Кроме того, лактат индуцирует снижение активности Т-лимфоцитов, предотвращая дифференцировку

дендритных клеток, способствует поляризации M2 макрофагов в ассоциированные с опухолью макрофаги и увеличивает количество Treg лимфоцитов [79]. К тому же лактат способен действовать как сигнальная молекула, участвующая в нескольких ключевых процессах – ангиогенезе, вызывая пролиферацию эндотелиальных клеток, миграцию и сборку сосудов, увеличении подвижности и миграции опухолевых клеток через индукцию экспрессии TGF- $\beta$ 2 [75].

Известно, что ассоциированные с опухолью MDSCs для получения энергии предпочитают переключаться на окисление жирных кислот (FAO) при участии липидного транспортера CD36 [80]. На мышинной модели аденокарциномы толстой кишки было показано, что проникающие в опухоль MDSCs демонстрируют повышенное поглощение жирных кислот и предпочитают использовать FAO в качестве основного источника АТФ [81]. В другом исследовании выявлена прямая корреляция между экспрессией генов, участвующих в процессе FAO (таких как *CPT1* и *HADHA*), и поглощением жирных кислот MDSCs, инфильтрирующих опухоль [82].

Продемонстрировано, что ингибирование FAO может не только блокировать иммуносупрессивную функцию MDSCs, восстанавливая противоопухолевую активность Т-клеток, но также снижает продукцию G-CSF, GM-CSF и IL-6 и способствует противоопухолевому иммунному ответу [83].

Недавнее исследование выявило повышенную активность белка переноса жирных кислот 2 (FATP2) в PMN-MDSCs в качестве критического регулятора иммуносупрессивной функции. Показано, что этот белок сверхэкспрессируется в PMN-MDSCs, но не экспрессируется в M-MDSCs мыши и человека [84]. FATP2 способствует накоплению арахидоновой кислоты в клетках, что приводит к увеличению синтеза простагландина E2 в PMN-MDSCs, тем самым повышая их иммуносупрессивную активность [84].

Подведем итоги. Дифференцировка, созревание и функции MDSCs могут зависеть от изменения метаболических путей этих клеток. Необходимы дальнейшие исследования по раскрытию механизмов различных метаболических путей на функции MDSCs. В частности, факторы, ответственные за переключение между OXPHOS, гликолизом и FAO в микроокружении опухоли, а также молекулярные механизмы, участвующие в метаболическом перепрограммировании MDSCs, до сих пор неизвестны.

## Заключение

В обзоре раскрыт ряд механизмов MDSCs, которые участвуют в канцерогенезе и прогрессировании опухолей. Показано, что MDSCs обладают выраженным иммуносупрессивным действием, защищая опухолевые клетки от иммунного ответа организма.

Показано, что MDSCs принимают участие в метастазировании опухолей и ангиогенезе, что метаболиты

этой группы клеток способны оказывать существенное влияние на развитие опухоли.

Несмотря на выраженный прогресс в изучении, механизмы иммуносупрессорного действия MDSCs требуют дальнейших исследований. В частности, практически нет данных о механизмах влияния MDSCs на эффективность противоопухолевой иммунотерапии.

Дальнейшее изучение MDSCs позволит лучше понять их роль как в иммунном ответе организма в целом, так и в противоопухолевом иммунном ответе.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. Kaur R, Bhardwaj A, Gupta S. Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers. *Mol Biol Rep.* 2023;50(11):9663–76. DOI: 10.1007/s11033-023-08809-3.
2. 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.
3. Crosby D, Bhatia S, Brindle KM, Coussens LM, Dive C, Emberton M et al. Early detection of cancer. *Science.* 2022;375(6586):eaay9040. DOI: 10.1126/science.aay9040.
4. Xu M, Zhang T, Xia R, Wei Y, Wei X. Targeting the tumor stroma for cancer therapy. *Mol Cancer.* 2022;21(1):208. DOI: 10.1186/s12943-022-01670-1.
5. Zhu S, Zhang T, Zheng L, Liu H, Song W, Liu D et al. Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):156. DOI: 10.1186/s13045-021-01164-5.
6. Jablonska J, Brandau S. PMN-MDSC in newborns: regulation of the regulators. *J Leukoc Biol.* 2022;112(5):949–50. DOI: 10.1002/JLB.3CE0522-283R.
7. Zhou J, Nefedova Y, Lei A, Gabrilovich D. Neutrophils and PMN-MDSC: their biological role and interaction with stromal cells. *Semin Immunol.* 2018;35:19–28. DOI: 10.1016/j.smim.2017.12.004.
8. Hegde S, Leader AM, Merad M. MDSC: markers, development, states, and unaddressed complexity. *Immunity.* 2021;54(5):875–84. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.04.004.
9. Li K, Shi H, Zhang B, Ou X, Ma Q, Chen Y et al. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):362. DOI: 10.1038/s41392-021-00670-9.
10. Zhang H, Maric I, DiPrima MJ, Khan J, Orentas RJ, Kaplan RN et al. Fibrocytes represent a novel MDSC subset circulating in patients with metastatic cancer. *Blood.* 2013;122(7):1105–13. DOI: 10.1182/blood-2012-08-449413.
11. Mazza EM, Zoso A, Mandruzzato S, Bronte V, Serafini P, Inverardi L et al. Gene expression profiling of human fibrocytic myeloid-derived suppressor cells (f-MDSCs). *Genom Data.* 2014;2:389–92. DOI: 10.1016/j.gdata.2014.10.018.

12. Zoso A, Mazza EM, Bicciato S, Mandruzzato S, Bronte V, Serafini P et al. Human fibrocytic myeloid-derived suppressor cells express IDO and promote tolerance via Treg-cell expansion. *Eur J Immunol.* 2014;44(11):3307–19. DOI: 10.1002/eji.201444522.
13. Cassetta L, Bruderek K, Skrzeczynska-Moncznik J, Osiecka O, Hu X, Rundgren IM et al. Differential expansion of circulating human MDSC subsets in patients with cancer, infection and inflammation. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001223. DOI: 10.1136/jitc-2020-001223.
14. Youn JI, Nagaraj S, Collazo M, Gabrilovich DI. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *J Immunol.* 2008;181(8):5791–802. DOI: 10.4049/jimmunol.181.8.5791.
15. Yaseen MM, Abuharfeil NM, Darmani H, Daoud A. Mechanisms of immune suppression by myeloid-derived suppressor cells: the role of interleukin-10 as a key immunoregulatory cytokine. *Open Biol.* 2020;10(9):200111. DOI: 10.1098/rsob.200111.
16. Bayik D, Zhou Y, Park C, Hong C, Vail D, Silver DJ et al. Myeloid-derived suppressor cell subsets drive glioblastoma growth in a sex-specific manner. *Cancer Discov.* 2020;10(8):1210–25. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1355.
17. Abrams SI. Developmental pathways of myeloid-derived suppressor cells in neoplasia. *Cell Immunol.* 2021;360:104261. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104261.
18. Ugel S, De Sanctis F, Mandruzzato S, Bronte V. Tumor-induced myeloid deviation: when myeloid-derived suppressor cells meet tumor-associated macrophages. *J Clin Invest.* 2015;125(9):3365–76. DOI: 10.1172/JCI180006.
19. Khan ANH, Emmons TR, Wong JT, Alqassim E, Singel KL, Mark J et al. Quantification of early-stage myeloid-derived suppressor cells in cancer requires excluding basophils. *Cancer Immunol Res.* 2020;8(6):819–28. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0556.
20. Condamine T, Dominguez GA, Youn JI, Kossenkov AV, Mony S, Alicea-Torres K et al. Lectin-type oxidized LDL receptor-1 distinguishes population of human polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer patients. *Sci Immunol.* 2016;1(2):aaf8943. DOI: 10.1126/sciimmunol.aaf8943.
21. Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res.* 2017;5(1):3–8. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297.
22. Zhang W, Fang X, Gao C, Song C, He Y, Zhou T et al. MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2023;69:90–103. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.07.007.
23. Ochando J, Conde P, Utrero-Rico A, Paz-Artal E. Tolerogenic role of myeloid suppressor cells in organ transplantation. *Front Immunol.* 2019;10:374. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00374.
24. Giannotta C, Autino F, Massaia M. The immune suppressive tumor microenvironment in multiple myeloma: the contribution of myeloid-derived suppressor cells. *Front Immunol.* 2023;13:1102471. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1102471.
25. Stip MC, Teeuwen L, Dierselhuis MP, Leusen JHW, Krijgsman D. Targeting the myeloid microenvironment in neuroblastoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023;42(1):337. DOI: 10.1186/s13046-023-02913-9.
26. Zhao Y, Du J, Shen X. Targeting myeloid-derived suppressor cells in tumor immunotherapy: current, future and beyond. *Front Immunol.* 2023;14:1157537. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1157537.
27. Li T, Liu T, Zhu W, Xie S, Zhao Z, Feng B et al. Targeting MDSC for immune-checkpoint blockade in cancer immunotherapy: current progress and new prospects. *Clin Med Insights Oncol.* 2021;15:11795549211035540. DOI: 10.1177/11795549211035540.
28. Han X, Song X, Xiao Z, Zhu G, Gao R, Ni B et al. Study on the mechanism of MDSC-platelets and their role in the breast cancer microenvironment. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1310442. DOI: 10.3389/fcell.2024.1310442.
29. Schrijver IT, Théroude C, Roger T. Myeloid-derived suppressor cells in sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:327. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00327.
30. Zhang H, Li QW, Li YY, Tang X, Gu L, Liu HM. Myeloid-derived suppressor cells and pulmonary hypertension. *Front Immunol.* 2023;14:1189195. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1189195.
31. Ozbay Kurt FG, Lasser S, Arkhypov I, Utikal J, Umansky V. Enhancing immunotherapy response in melanoma: myeloid-derived suppressor cells as a therapeutic target. *J Clin Invest.* 2023;133(13):e170762. DOI: 10.1172/JCI170762.
32. Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nat Immunol.* 2018;19(2):108–19. DOI: 10.1038/s41590-017-0022-x.
33. Liu X, Zhao S, Sui H, Liu H, Yao M, Su Y et al. MicroRNAs/LncRNAs modulate MDSCs in tumor microenvironment. *Front Oncol.* 2022;12:772351. DOI: 10.3389/fonc.2022.772351.
34. Groth C, Hu X, Weber R, Fleming V, Altevogt P, Utikal J et al. Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumour progression. *Br J Cancer.* 2019;120(1):16–25. DOI: 10.1038/s41416-018-0333-1.
35. Ma J, Xu H, Wang S. Immunosuppressive role of myeloid-derived suppressor cells and therapeutic targeting in lung cancer. *J Immunol Res.* 2018;2018:6319649. DOI: 10.1155/2018/6319649.
36. Cui C, Lan P, Fu L. The role of myeloid-derived suppressor cells in gastrointestinal cancer. *Cancer Commun (Lond).* 2021;41(6):442–71. DOI: 10.1002/cac2.12156.
37. Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(8):485–98. DOI: 10.1038/s41577-020-00490-y.
38. Ma T, Renz BW, Ilmer M, Koch D, Yang Y, Werner J et al. Myeloid-derived suppressor cells in solid tumors. *Cells.* 2022;11(2):310. DOI: 10.3390/cells11020310.
39. Stiff A, Trikha P, Mundy-Bosse B, McMichael E, Mace T, Benner B et al. Nitric oxide production by myeloid-derived suppressor cells plays a role in impairing Fc receptor-mediated natural killer cell function. *Clin Cancer Res.* 2018;24(8):1891–904. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0691.
40. Kumar V, Patel S, Tcyganov E, Gabrilovich DI. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenviron-

- ment. *Trends Immunol.* 2016;37(3):208–20. DOI: 10.1016/j.it.2016.01.004.
41. Sanchez-Pino MD, Dean MJ, Ochoa AC. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC): when good intentions go awry. *Cell Immunol.* 2021;362:104302. DOI: 10.1016/j.celimm.2021.104302.
  42. Al-Mterin MA, Elkord E. Myeloid-derived suppressor cells in colorectal cancer: prognostic biomarkers and therapeutic targets. *Explor Target Antitumor Ther.* 2022;3(4):497–510. DOI: 10.37349/etat.2022.00097.
  43. Noman MZ, Desantis G, Janji B, Hasmim M, Karray S, Dessen P et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 $\alpha$ , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med.* 2014;211(5):781–90. DOI: 10.1084/jem.20131916.
  44. Grover A, Sanseviero E, Timosenko E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells: a propitious road to clinic. *Cancer Discov.* 2021;11(11):2693–706. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0764.
  45. Al Sayed MF, Amrein MA, Bührer ED, Huguenin AL, Radpour R, Riether C et al. T-cell-secreted TNF $\alpha$  induces emergency myelopoiesis and myeloid-derived suppressor cell differentiation in cancer. *Cancer Res.* 2019;79(2):346–59. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3026.
  46. Law AMK, Valdes-Mora F, Gallego-Ortega D. Myeloid-derived suppressor cells as a therapeutic target for cancer. *Cells.* 2020;9(3):561. DOI: 10.3390/cells9030561.
  47. Youn JI, Kumar V, Collazo M, Nefedova Y, Condamine T, Cheng P et al. Epigenetic silencing of retinoblastoma gene regulates pathologic differentiation of myeloid cells in cancer. *Nat Immunol.* 2013;14(3):211–20. DOI: 10.1038/ni.2526.
  48. Mastio J, Condamine T, Dominguez G, Kossenkov AV, Donthireddy L, Veglia F et al. Identification of monocyte-like precursors of granulocytes in cancer as a mechanism for accumulation of PMN-MDSCs. *J Exp Med.* 2019;216(9):2150–69. DOI: 10.1084/jem.20181952.
  49. Li K, Shi H, Zhang B, Ou X, Ma Q, Chen Y et al. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):362. DOI: 10.1038/s41392-021-00670-9.
  50. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(4):253–68. DOI: 10.1038/nri3175.
  51. Huber V, Camisaschi C, Berzi A, Ferro S, Lugini L, Triulzi T et al. Cancer acidity: an ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation. *Semin Cancer Biol.* 2017;43:74–89. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.03.001.
  52. Suszczyk D, Skiba W, Jakubowicz-Gil J, Kotarski J, Wertel I. The role of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in the development and/or progression of endometriosis – state of the art. *Cells.* 2021;10(3):677. DOI: 10.3390/cells10030677.
  53. Fresno M, Gironès N. Myeloid-derived suppressor cells in *Trypanosoma cruzi* infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:737364. DOI: 10.3389/fcimb.2021.737364.
  54. De Cicco P, Ercolano G, Ianaro A. The new era of cancer immunotherapy: targeting myeloid-derived suppressor cells to overcome immune evasion. *Front Immunol.* 2020;11:1680. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01680.
  55. Wu Y, Yi M, Niu M, Mei Q, Wu K. Myeloid-derived suppressor cells: an emerging target for anticancer immunotherapy. *Mol Cancer.* 2022;21(1):184. DOI: 10.1186/s12943-022-01657-y.
  56. Kramer ED, Abrams SI. Granulocytic myeloid-derived suppressor cells as negative regulators of anticancer immunity. *Front Immunol.* 2020;11:1963. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01963.
  57. Yin K, Xia X, Rui K, Wang T, Wang S. Myeloid-derived suppressor cells: a new and pivotal player in colorectal cancer progression. *Front Oncol.* 2020;10:610104. DOI: 10.3389/fonc.2020.610104.
  58. Nakamura K, Smyth MJ. Myeloid immunosuppression and immune checkpoints in the tumor microenvironment. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(1):1–12. DOI: 10.1038/s41423-019-0306-1.
  59. Mabuchi S, Sasano T, Komura N. Targeting myeloid-derived suppressor cells in ovarian cancer. *Cells.* 2021;10(2):329. DOI: 10.3390/cells10020329.
  60. Pego ER, Fernández I, Núñez MJ. Molecular basis of the effect of MMP-9 on the prostate bone metastasis: a review. *Urol Oncol.* 2018;36(6):272–82. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.03.009.
  61. Rashid ZA, Bardaweel SK. Novel matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) inhibitors in cancer treatment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12133. DOI: 10.3390/ijms241512133.
  62. Wang Y, Ding Y, Guo N, Wang S. MDSCs: key criminals of tumor pre-metastatic niche formation. *Front Immunol.* 2019;10:172. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00172.
  63. Sica A, Guarneri V, Gennari A. Myelopoiesis, metabolism and therapy: a crucial crossroads in cancer progression. *Cell Stress.* 2019;3(9):284–94. DOI: 10.15698/cst2019.09.197.
  64. Karakhanova S, Link J, Heinrich M, Shevchenko I, Yang Y, Hassenpflug M et al. Characterization of myeloid leukocytes and soluble mediators in pancreatic cancer: importance of myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology.* 2015;4(4):e998519. DOI: 10.1080/2162402X.2014.998519.
  65. Chun E, Lavoie S, Michaud M, Gallini CA, Kim J, Soucy G et al. CCL2 promotes colorectal carcinogenesis by enhancing polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell population and function. *Cell Rep.* 2015;12(2):244–57. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.06.024.
  66. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(9):1745–70. DOI: 10.1007/s00018-019-03351-7.
  67. Li X, Chang E, Cui J, Zhao H, Hu C, O’Dea KP et al. Bv8 mediates myeloid cell migration and enhances malignancy of colorectal cancer. *Front Immunol.* 2023;14:1158045. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1158045.
  68. Rahma OE, Hodi FS. The intersection between tumor angiogenesis and immune suppression. *Clin Cancer Res.* 2019;25(18):5449–57. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1543.

69. *Liberti MV, Locasale JW*. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends Biochem Sci*. 2016;41(3):211–8. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.12.001.
70. *Hu C, Pang B, Lin G, Zhen Y, Yi H*. Energy metabolism manipulates the fate and function of tumour myeloid-derived suppressor cells. *Br J Cancer*. 2020;122(1):23–9. DOI: 10.1038/s41416-019-0644-x.
71. *Goffaux G, Hammami I, Jolicoeur M*. A dynamic metabolic flux analysis of myeloid-derived suppressor cells confirms immunosuppression-related metabolic plasticity. *Sci Rep*. 2017;7(1):9850. DOI: 10.1038/s41598-017-10464-1.
72. *Cai TT, Ye SB, Liu YN, He J, Chen QY, Mai HQ et al*. LMP1-mediated glycolysis induces myeloid-derived suppressor cell expansion in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS Pathog*. 2017;13(7):e1006503. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006503.
73. *Hammami I, Chen J, Murschel F, Bronte V, De Crescenzo G, Jolicoeur M*. Immunosuppressive activity enhances central carbon metabolism and bioenergetics in myeloid-derived suppressor cells in vitro models. *BMC Cell Biol*. 2012;13:18. DOI: 10.1186/1471-2121-13-18.
74. *Jian SL, Chen WW, Su YC, Su YW, Chuang TH, Hsu SC et al*. Glycolysis regulates the expansion of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing hosts through prevention of ROS-mediated apoptosis. *Cell Death Dis*. 2017;8(5):e2779. DOI: 10.1038/cddis.2017.192.
75. *Di Ianni N, Musio S, Pellegatta S*. Altered metabolism in glioblastoma: myeloid-derived suppressor cell (MDSC) fitness and tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4460. DOI: 10.3390/ijms22094460.
76. *Husain Z, Huang Y, Seth P, Sukhatme VP*. Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells. *J Immunol*. 2013;191(3):1486–95. DOI: 10.4049/jimmunol.1202702.
77. *Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K*. AMPK activation inhibits the functions of myeloid-derived suppressor cells (MDSC): impact on cancer and aging. *J Mol Med (Berl)*. 2019;97(8):1049–64. DOI: 10.1007/s00109-019-01795-9.
78. *Li W, Tanikawa T, Kryczek I, Xia H, Li G, Wu K et al*. Aerobic glycolysis controls myeloid-derived suppressor cells and tumor immunity via a specific CEBPB isoform in triple-negative breast cancer. *Cell Metab*. 2018;28(1):87–103.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.022.
79. *Comito G, Iscaro A, Bacci M, Morandi A, Ippolito L, Parri M et al*. Lactate modulates CD4<sup>+</sup> T-cell polarization and induces an immunosuppressive environment, which sustains prostate carcinoma progression via TLR8/miR21 axis. *Oncogene*. 2019;38(19):3681–95. DOI: 10.1038/s41388-019-0688-7.
80. *Yan D, Adeshakin AO, Xu M, Afolabi LO, Zhang G, Chen YH et al*. Lipid metabolic pathways confer the immunosuppressive function of myeloid-derived suppressor cells in tumor. *Front Immunol*. 2019;10:1399. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01399.
81. *Al-Khami AA, Zheng L, Del Valle L, Hossain F, Wyczechowska D, Zabaleta J et al*. Exogenous lipid uptake induces metabolic and functional reprogramming of tumor-associated myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology*. 2017;6(10):e1344804. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1344804.
82. *Al-Khami AA, Rodriguez PC, Ochoa AC*. Metabolic reprogramming of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in cancer. *Oncoimmunology*. 2016;5(8):e1200771. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1200771.
83. *Hossain F, Al-Khami AA, Wyczechowska D, Hernandez C, Zheng L, Reiss K et al*. Inhibition of fatty acid oxidation modulates immunosuppressive functions of myeloid-derived suppressor cells and enhances cancer therapies. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(11):1236–47. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0036.
84. *Veglia F, Tyurin VA, Blasi M, De Leo A, Kossenkova A, Donthireddy L et al*. Fatty acid transport protein 2 reprograms neutrophils in cancer. *Nature*. 2019;569(7754):73–8. DOI: 10.1038/s41586-019-1118-2.

### Информация об авторах

Николай Кязимович Садыхов – научный сотрудник группы молекулярной биологии и генетики с функциями биометрии, биомедицины и биомедицинской статистики референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Николай Константинович Шахпазян – кандидат медицинских наук, заведующий группой молекулярной биологии и генетики с функциями биометрии, биомедицины и биомедицинской статистики референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Константин Юрьевич Мидибер – кандидат медицинских наук, заведующий группой патоморфологических и иммуногистохимических исследований референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, ассистент кафедры патологической анатомии медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

### Author information

Nikolay K. Sadykhov – Researcher, Group of Molecular Biology and Genetics with Functions of Biometrics, Biomedicine, and Biomedical Statistics, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-3800-1506>

Nikolay K. Shakhpazyan – Cand. Sci. (Med.), Head of the Group of Molecular Biology and Genetics with Functions of Biometrics, Biomedicine, and Biomedical Statistics, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0003-3386-7746>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Konstantin Yu. Midiber – Cand. Sci. (Med.), Head of the Group of Pathomorphological and Immunohistochemical Studies, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Assistant, Department of Anatomic Pathology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia.  
<https://orcid.org/0000-0002-1426-968X>



## Облигатные предраковые изменения внепеченочных желчных протоков: билиарная интраэпителиальная неоплазия, внутрипротоковая папиллярная неоплазия

Д.Э. Сураев<sup>1</sup>, О.В. Паклина<sup>2,3</sup>, Д.В. Калинин<sup>3</sup>, Д.Ю. Каннер<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** Стенозы внепеченочных желчных протоков – значимая диагностическая проблема в клинической практике. До 40% стенозов внепеченочных желчных протоков приходится на долю билиарной интраэпителиальной неоплазии (Biliary Intraepithelial Neoplasia, BilIN) и внутрипротоковой папиллярной неоплазии (Intraductal Papillary Neoplasia of Bile Ducts, IPNB). Риск развития холангиоцеллюлярного рака на фоне BilIN и IPNB вырастает в 160 раз. Показано, что предиктором перехода BilIN и IPNB в холангиоцеллюлярный рак является мутация гена *KRAS*. Ведущую роль в диагностике стенозов играет гистологическое исследование биопсийного материала. Предложены критерии для оценки степени дисплазии в BilIN и IPNB, установлены подтипы IPNB, выявлены наиболее частые мутации в BilIN и IPNB, рекомендованы иммуногистохимические маркеры для определения типа/подтипа стеноза и оценки степени дисплазии эпителия. До сих пор поражения внепеченочных желчных протоков, являющиеся причиной возникновения стенозов или предраковыми процессами, – одна из наиболее актуальных тем в гепатопанкреатобилиарной патологии. На данном этапе необходимо разработать простые алгоритмы гистологической диагностики и внедрить в практику дополнительные методы морфологического исследования.

**Ключевые слова:** стеноз, билиарная интраэпителиальная неоплазия, внутрипротоковая папиллярная неоплазия, дисплазия, мутации, иммуногистохимическая диагностика

**Для корреспонденции:** Дмитрий Эдуардович Сураев. E-mail: surik195@ya.ru

**Для цитирования:** Сураев Д.Э., Паклина О.В., Калинин Д.В., Каннер Д.Ю. Облигатные предраковые изменения внепеченочных желчных протоков: билиарная интраэпителиальная неоплазия, внутрипротоковая папиллярная неоплазия. *Клин. эксп. морфология.* 2025;14(2):16–26. DOI: 10.31088/СЕМ2025.14.2.16-26.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 29.07.2024. Получена после рецензирования 14.08.2024. Принята в печать 26.09.2024.

## Precancerous changes of extrahepatic bile ducts: biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct

D.E. Suraev<sup>1</sup>, O.V. Paklina<sup>2,3</sup>, D.V. Kalinin<sup>3</sup>, D. Yu. Kanner<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia

<sup>2</sup> The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

<sup>3</sup> A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

**Abstract.** Stenosis of extrahepatic bile ducts is a significant diagnostic problem in clinical practice. Up to 40% of extrahepatic bile duct stenoses are due to biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) and intraductal papillary neoplasm (IPNB). The risk of developing cholangiocellular carcinoma against the background of BilIN and IPNB increases 160 times. The mutation of the *KRAS* gene has been shown to be the predictor of the transition of BilIN and IPNB to cholangiocellular carcinoma. Histological examination of biopsy material plays a crucial role in diagnosing stenosis. There have already been established criteria for assessing the degree of dysplasia in BilIN and IPNB, IPNB subtypes, and the most common and characteristic mutations in BilIN and IPNB. Moreover, immunohistochemical markers were recommended to determine the type/subtype of stenosis and assess the degree of epithelial dysplasia. Until now, lesions of extrahepatic

gallbladder as a cause of stenosis or precancerous processes are one of the most pressing topics in hepatopancreatobiliary pathology. Thus, at this stage, it is necessary to develop simple algorithms for histological diagnosis, identify and introduce into practice additional methods of morphological research.

**Keywords:** stenosis, biliary intraepithelial neoplasia, intraductal papillary neoplasm, dysplasia, mutations, immunohistochemical diagnosis

**Corresponding author:** Dmitrii E. Suraev. E-mail: surik195@ya.ru

**For citation:** Suraev D.E., Paklina O.V., Kalinin D.V., Kanner D.Yu. Precancerous changes of extrahepatic bile ducts: biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct. Clin. exp. morphology. 2025;14(2):16–26 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.16-26.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Received** 29.07.2024. **Received in revised form** 14.08.2024. **Accepted** 26.09.2024.

## Введение

Повреждения внепеченочных желчных протоков (ЖП), приводящие к стенозу/обтурации просвета, – значимая диагностическая проблема в клинической практике [1, 2]. В большинстве случаев причиной стенозов внепеченочных ЖП являются опухоли, из них до 40% приходится на долю неоплазий с неопределенным потенциалом злокачественности, включающих в себя билиарную интраэпителиальную неоплазию (Biliary Intraepithelial Neoplasia, BilIN) и внутриспротоковую папиллярную неоплазию (Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Ducts, IPNB) [3]. Несмотря на то, что в последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2019) подробно изложены гистологические критерии оценки данных неоплазий, до сих пор остаются пробелы и трудности их применения для исследования биоптатов малых размеров. Проблема диагностики обусловлена относительно низкой частотой встречаемости злокачественных новообразований внепеченочных ЖП в мире (1,02 на 100 000 человек) и трудностью доступа во время выполнения эндоскопических исследований [3]. Дифференциальная диагностика стенозов ЖП крайне важна, так как она определяет дальнейшую тактику ведения пациентов и исход заболевания. Лабораторно-инструментальные исследования позволяют только предположить вероятную причину стеноза, однако почти в 50% случаев окончательная этиология стенозов остается нераспознанной [4].

Цели данного обзора литературы – освещение морфологических критериев при BilIN и IPNB, а также понимание их биологии.

## Эпидемиология

По данным классификации ВОЗ 2019 года, 70% случаев IPNB приходится на внутриспеченочные ЖП, а 30% случаев – на внепеченочные. Случаи выявления BilIN чрезвычайно редки и составляют от 0,1 до 5% обнаруженных опухолевых поражений внепеченочных ЖП [5]. Поражения ЖП, такие как BilIN и IPNB, характерны для эндемичных по холангиоцеллюлярному раку (ХЦР) стран Юго-Восточной Азии [5]. Соотношение женщин и мужчин – 1:1,3. Средний возраст пациентов варьирует от 60 до 69 лет [6–10]. В 70% случаев BilIN и IPNB выступают в качестве облигатных предраковых

процессов [11, 12]. Риск развития ХЦР на фоне BilIN и IPNB вырастает в 160 раз [9, 10, 13].

## Этиология

К ведущим этиологическим факторам возникновения BilIN и IPNB внепеченочных ЖП относят аномалии развития ЖП (26–34% случаев), холедохолия (10–18,5%), паразитарную инвазию *Opisthorchis* и *Clonorchis* (10%), цирроз печени разной этиологии, вирусные гепатиты В и С (2–6%), употребление алкоголя (3%), табакокурение (2% случаев), хронический аутоиммунный панкреатит [5, 9, 14, 15]. Описанные этиологические факторы запускают сложную многоступенчатую последовательность дисплазия–рак [16–18].

## Молекулярно-генетические нарушения

В процессе эмбриогенеза дистальная часть внепеченочных ЖП развивается из клеток-предшественников желчных протоков поджелудочной железы под влиянием транскрипционных факторов SOX17 и PDX1 [19]. Нишами стволовых клеток внепеченочных ЖП у взрослого человека являются перибиллярные железы [20, 21]. Есть данные, что одним из источников развития ХЦР могут быть перибиллярные железы, содержащие стволовые клетки [20–22].

М. Hsu et al. показали, что предиктор перехода BilIN и IPNB в ХЦР – мутация гена *KRAS* как наиболее частая при этом новообразовании (33% случаев) [23]. Наоборот, мутацию онкогена *p53* рассматривают как более позднее событие в развитии ХЦР, так как не выявили его гиперэкспрессию в BilIN и IPNB, что подтверждено в исследовании М. Nagao et al. [23, 24]. Частота встречаемости мутаций в IPNB варьирует в зависимости от типа поражения [6, 7].

При поиске маркеров ранней диагностики ХЦР на основе изучения микро-РНК нормального эпителия внепеченочных ЖП, BilIN и ХЦР выявлено, что снижение miR-451a характерно для перехода BilIN в ХЦР [25].

В 2022 году была создана модель канцерогенеза для изучения механизмов возникновения ХЦР через BilIN и IPNB на основании определяющих транскрипционных факторов и частых мутаций (Н. Tomita et al.) [26]. В основе модели канцерогенеза лежали два сигналь-

ных пути онкогенеза: RAS и TGFβ/SMAD. По данным специалистов, аномальная экспрессия фактора роста FGF10 приводит к развитию гиперплазии эпителия панкреатобилиарной зоны [26–28]. Наряду с этим было показано, что сочетание мутаций KRAS, TP53, SMAD4 и потеря CDKN2A/CDKN2B (включая P16INK4A) у генно-модифицированных мышей ассоциированы с переходом BilIN и IPNB в ХЦР [26].

**Клинико-инструментальная диагностика**

В настоящее время патогномичных лабораторных маркеров для диагностики BilIN и IPNB нет [8, 29–34]. Например, сывороточные маркеры СА-19 и СЕА недостаточно чувствительны даже при ранних стадиях развития ХЦР, таким образом их применение с целью диагностики воспалительных, реактивных изменений в эпителии внепеченочных ЖП, а также использование с целью диагностики BilIN и IPNB нецелесообразно [35]. Изменения уровней аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы носят неспецифический характер [36]. Отмечено, что использование сывороточного маркера s-p53-Abs в сочетании с СА-19 и СЕА может обладать достаточной чувствительностью при диагностике ранних форм ХЦР [35].

Ведущими и наиболее распространенными инструментальными методами диагностики BilIN и IPNB являются ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ) с контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), хо-

лангиоскопия и эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) [9, 29–34].

Первичный диагностический поиск начинают с УЗИ. BilIN определяется как локальное сужение просвета ЖП с утолщением его стенки и дилатацией проксимальных ЖП. При УЗИ IPNB характеризуется как узловое образование различной экзогенности с дилатацией проксимальных ЖП. Аналогичная картина УЗИ наблюдается и при ХЦР, что не позволяет провести дифференциальную диагностику между BilIN, IPNB и ХЦР.

До развития стеноза BilIN не имеет специфических КТ и МРТ признаков [3, 29, 37–39]. IPNB – более частая находка во время проведения МРТ и МРХПГ по сравнению с BilIN. Особенности МРТ визуализации IPNB основаны на соотношении тканевого/папиллярного и муцинозного компонентов поражения. В настоящее время определены четыре рентгенологических типа роста IPNB (табл. 1) [37–39].

При проведении ЭРХПГ и МРХПГ для BilIN и IPNB характерно неспецифическое сужение внепеченочных ЖП с видимым внутрипросветным дефектом наполнения контрастного вещества и дилатацией ЖП выше уровня поражения [11, 29, 38].

При холангиоскопии BilIN определяется как плоскоприподнятое образование с измененным сосудистым рисунком [11]. Во время холангиоскопии при обнаружении IPNB в ЖП визуализируются массивные папиллярные разрастания и скопления прозрачных слизистых масс в просвете [40].

ЭУС позволяет с высокой точностью выявлять стенозы внепеченочных ЖП. По данным литературы, чувствительность метода составляет 87–90%, а специфичность 88–98%. Для стенозов внепеченочных ЖП

Таблица 1 | Table 1

**Рентгенологическая характеристика BilIN и IPNB | X-ray characteristics of BilIN and IPNB**

BilIN  IPNB	Тип роста   Growth type	Характеристики   Characteristics
BilIN	Плоский   Flat growth pattern	Неспецифическое сужение желчного протока и утолщение его стенки   Nonspecific narrowing of the bile duct and thickening of its wall
IPNB	Полиповидный   Polypoid intraductal growth pattern	Округлое внутрипротоковое образование с неровной поверхностью. Проксимальные протоки расширены   Round intraductal formation with an uneven surface. The Dilated proximal ducts
	Кистозный   Cystic growth pattern	Одно-/многокамерные кисты с утолщенными стенками. Могут проследиваться округлые пристеночные образования   Single/multi-chamber cysts with thickened walls. Rounded wall formations can be traced
	Цилиндроподобный   Castlike intraductal growth pattern	Вытянутое внутрипротоковое образование с неровной поверхностью. Просвет протока неравномерно сужен и сохраняет непрерывные контуры   An elongated intraductal formation with an uneven surface. The lumen of the duct is unevenly narrowed and maintains continuous contours
	Диффузный   Mucosal spreading growth pattern	Множественные пристеночные внутрипротоковые, папиллярные разрастания по типу кораллового рифа. При избыточной продукции муцина наблюдается расширение протока   Multiple parietal intraductal, papillary growth of the coral reef type. Dilated ducts in excessive mucin production

выделены критерии ЭУС, позволяющие предположить их доброкачественный или злокачественный характер (табл. 2) [4, 29, 30–33].

### Гистологическая диагностика

Первые подходы к классификации BilIN были изложены в середине 1980-х годов. Согласно первой классификации, выделены гиперплазия эпителия ЖП, дисплазия эпителия ЖП, карцинома *in situ* ЖП. С 2005 по 2019 год использовалась трехбалльная система оценки степени дисплазии в BilIN: BilIN-1, BilIN-2, BilIN-3 (табл. 3) [5, 41].

С 2019 года и по настоящее время используется двухуровневая система градации BilIN (табл. 3) [5, 41, 42].

В 2019 году ВОЗ охарактеризовала IPNB как полиповидные образования внепеченочных ЖП (ВПЖП), которые полностью или частично обтурируют просвет ВПЖП. Также ВОЗ было предложено выделять два типа IPNB. В основу классификации легли гистологические особенности IPNB, наличие/отсутствие секреции муцина, локализация, степень агрессивности, склонность к инвазивному росту и переходу в ХЦР и сродство IPNB с внутрипротоковой муцинозной неоплазией поджелудочной железы (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm, IPMN) (табл. 4).

Отмечено, что IPNB можно рассматривать как аналог IPMN, но с локализацией во внепеченочных ЖП. IPNB типа 1 и IPMN имеют схожие черты. Например, кишечный подтип IPNB характеризуется частыми мута-

Таблица 2 | Table 2

### ЭУС критерии стенозов внепеченочных желчных протоков | EUS criteria of extrahepatic bile duct stenosis

Признак   Sign	Злокачественный стеноз   Malignant stenosis	Доброкачественный стеноз   Benign stenosis
Эктазия желчных протоков   Ectasia of bile ducts	+	+/-
Утолщение стенки желчных протоков   Thickening of the wall of bile ducts	+	-
Гиперэхогенные включения   Hyperechoic inclusions	-	+
Гипоэхогенное пристеночное образование   Hypoechoic mural formation	+	-
Неровный внутренний контур   Uneven inner contour	+	-
Нечеткий внешний контур   Indistinct outer contour	+	-
Регионарная лимфаденопатия   Regional lymphadenopathy	+	+/-

Таблица 3 | Table 3

### Изменение подходов к диагностике эпителиальных неоплазий внепеченочных желчных протоков | Changing approaches to the diagnosis of epithelial neoplasia of extrahepatic bile ducts

Год   Year	Характер изменений   Nature of changes					
1980	Гиперплазия эпителия желчных протоков   Hyperplasia of the bile duct epithelium	Дисплазия эпителия желчных протоков   Dysplasia of the bile duct epithelium	Карцинома <i>in situ</i>   Carcinoma <i>in situ</i>			
2005	BilIN 1–3					
	Рост   Growth	КА   CA	ЯП   NP	ПЯ   NPol	ЯЦС   NCR	ЩК   BB
• BilIN-1	Поверхностный   Surface	+	+/-	+/-	+	-
• BilIN-2	Микропапиллярный   Micropapillary	++	++	++	++	+/-
• BilIN-3	Микропапиллярный   Micropapillary	+++	+++	+++	+++	+++
2019	BilIN low-grade	BilIN high-grade				

КА | CA – степень выраженности клеточной атипии | cellular atypia severity;

ЯП | NP – степень выраженности ядерного полиморфизма | nuclear polymorphism severity;

ПЯ | NPol – степень выраженности потери полярности ядер | severity of loss of nuclear polarity;

ЯЦС | NCR – степень сдвига ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра | nuclear-to-cytoplasmic ratio shift towards the nucleus;

ЩК | BB – степень выраженности нарушения щеточной каемки | brush border disturbance severity

## Характеристика IPNB типа 1 и 2 (ВОЗ, 2019) | Characteristics of IPNB types 1 and 2 (WHO, 2019)

Параметры   Parameters	Тип 1   Type 1	Тип 2   Type 2
Локализация   Location	Внутрипеченочные желчные протоки   Intrahepatic bile ducts	Внепеченочные желчные протоки   Extrahepatic bile ducts
Подтип   Subtype	Желудочный, кишечный   Gastric, intestinal	Кишечный, панкреатобилиарный   Intestinal, pancreatobiliary
Продукция муцина   Mucin production	Частая   Frequent	Редкая   Rare
Степень дисплазии выстилающего эпителия   Dysplasia grade	Чаще высокая   Frequently high-grade	Высокая   High-grade
Инвазивный рост   Invasive growth	<50% случаев   <50% of cases	>80% случаев   >80% of cases
Степень агрессивности   Aggression level	Относительно низкая   Relatively low	Выше, чем у IPNB типа 1   Higher than IPNB type 1
Схожесть с IPMN   Similarity with IPMN	Имитирует IPMN   Imitates IPMN	Вариабельно   Variable
Послеоперационный прогноз   Postoperative prognosis	Относительно благоприятный   Relatively favorable	Менее благоприятный, чем у IPNB типа 1   Less favorable than in IPNB type 1

циями *KRAS*, *GNAS* и *RNF43*, которые распространены в IPMN [18]. Стоит отметить, что IPNB кишечного типа вырабатывают внеклеточный муцин только в 1/3 случаев в отличие от IPMN, которые продуцируют обильное количество муцина в большинстве случаев [39]. До сих пор сходства или различия в генетических мутациях между IPNB и IPMN не были полностью исследованы. Показано, что мутации *APC* или *CTNNB1* характерны для панкреатобилиарного подтипа IPNB, но эти мутации редки для IPMN. Следовательно, панкреатобилиарный подтип IPNB не может выступать в качестве аналога IPMN во внепеченочных ЖП [40]. Также отмечено, что все типы IPNB в сравнении с IPMN обла-

дают бóльшим злокачественным потенциалом и чаще ассоциированы с инвазивным ростом злокачественной опухоли [39].

Гистологическое строение IPNB неоднородно. В настоящее время принято деление IPNB на четыре подтипа в зависимости от типа эпителиальных клеток, наличия секреции внутриклеточного и внеклеточного муцина и особенностей строения (табл. 5) [6, 8, 29, 39, 40, 43–46].

Как и в BillIN, для всех подтипов IPNB принята двухуровневая система градации: IPNB low-grade (дисплазия эпителия низкой степени) и IPNB high-grade (дисплазия эпителия высокой степени) (табл. 6).

Таблица 5 | Table 5

## Гистологическая характеристика подтипов IPNB | Histological characteristics of IPNB subtypes

IPNB	Характеристики   Characteristics
Кишечный   Intestinal	Тубулярный/тубулярно-ворсинчатый тип роста. Структуры из цилиндрического эпителия с палочковидными ядрами, обильной цитоплазмой. В клетках повышено содержание внутриклеточного муцина. Могут встречаться бокаловидные клетки   Tubular/tubular-villous growth type. Structures of columnar epithelium with rod-shaped nuclei and abundant cytoplasm. Increased content of intracellular mucin in the cells. Possible presence of Goblet cells
Панкреатобилиарный   Pancreatobiliary	Микропапиллярный тип роста. Структуры из кубического/уплощенного цилиндрического эпителия. Ядра округлые, с видимыми ядрышками. Цитоплазма обильная эозинофильная, с минимальным содержанием внутриклеточного муцина   Micropapillary growth type. Structures of cuboidal/flattened columnar epithelium. Round nuclei with visible nucleoli. Abundant eosinophilic cytoplasm with minimal content of intracellular mucin
Желудочный   Gastric	Смешанный тип роста. Структуры из цилиндрического эпителия с базально ориентированными ядрами и обильной просветленной цитоплазмой   Mixed growth type. Structures of columnar epithelium with basally oriented nuclei and abundant clear cytoplasm
Онкоцитарный   Oncocytic	Микропапиллярный тип роста. Структуры из кубического эпителия с овальными ядрами, различимыми ядрышками. Цитоплазма обильная, мелкозернистая эозинофильная с наличием просветов   Micropapillary/branching growth type. Structures of cuboidal epithelium with oval nuclei and distinguishable nucleoli. Abundant, fine-grained, eosinophilic cytoplasm with the presence of lumens

Таблица 6 | Table 6

## Критерии оценки степени дисплазии BiIN и IPNB (ВОЗ, 2019) | Criteria for assessing the degree of dysplasia BiIN and IPNB (WHO, 2019)

BiIN/IPNB	Степень дисплазии   Dysplasia grade	Характеристики   Characteristics				
		Рост   Growth	ЯП   NP	ПЯ   NPol	М   MA	ЩК   BB
BiIN	Low-grade/BiIN-1	Поверхностный   Surface	+	–	+	+
	High-grade/BiIN-2-3	Псевдопапиллярный, микропапиллярный   Pseudopapillary, micropapillary	+++	+++	+++	+++
IPNB	Low-grade	Папиллярный, микропапиллярный, тубулярный   Papillary, micropapillary, tubular	+	–	+	–
	High-grade		+++	+++	+++	–

ЯП | NP – степень выраженности ядерного полиморфизма | nuclear polymorphism severity;  
 ПЯ | NPol – степень выраженности потери полярности ядер | severity of loss of nuclear polarity;  
 М | MA – степень нарастания митотической активности | degree of increase in mitotic activity;  
 ЩК | BB – степень выраженности нарушения щеточной каемки | brush border disturbance severity

При определении молекулярно-биологического статуса облигатных предопухолевых состояний ЖП отмечено, что для BiIN и всех подтипов IPNB характерны цитоплазматическая экспрессия MUC5AC и отсутствие экспрессии SMADA4. В зависимости от степени дисплазии эпителия отмечаются нарастание уровней продукции циклина D1, p53, p21, Ki-67 и снижение уровня экспрессии E-кадгерина и  $\beta$ -катенина. Выработка CDX2, цитокератина 7, цитокератина 20, MUC-1, MUC-2 и p16 варьирует в зависимости от типа неоплазии (табл. 7) [11, 39, 43–45].

Мутационный профиль BiIN и IPNB различных подтипов характеризуется наиболее частыми мутациями KRAS и TP53. Однако среди разных подтипов IPNB мутационный профиль имеет ряд особенностей (табл. 8).

### Цитологическая диагностика

Браш-цитология внепеченочных ЖП широко используется в повседневной клинической практике при диагностике билиарных стенозов, так как она может одновременно выполняться с ЭРХП или ЭУС. При цитологическом исследовании определяются клетки цилиндрической/кубической формы, которые группируются в папиллярные структуры. Ядра эпителиальных клеток овальной формы с грубодисперсным хроматином. В зависимости от подтипа IPNB могут обнаруживаться эпителиальные клетки с округлыми ядрами и обильной мелкозернистой эозинофильной цитоплазмой. Выявление групп атипичных клеток с нарушенной ядерной мембраной, анизонуклеозом, повышенным ядерно-цитоплазматическим соотношением характерно для BiIN high-grade и IPNB high-grade [46]. Чувствительность метода составляет от 20 до 70% [47]. Уровень чувствительности браш-цитологии напрямую зависит от размеров опухоли и протяженности стеноза ЖП [47, 48]. Выявлена связь между чувствительнос-

тью браш-цитологии и возрастом пациентов, высоким уровнем билирубина и наличием опухолевой массы при визуализации поперечного сечения. Отмечено, что чувствительность браш-цитологии возрастает при ХЦР, что объясняется выраженной обструкцией ЖП и инвазивным ростом ХЦР [49]. Тем не менее нужно учитывать тот факт, что реактивные изменения эпителия ЖП в результате предшествующего инвазивного вмешательства затрудняют дифференциальную диагностику билиарных новообразований.

### Дифференциальная диагностика

BiIN требует дифференциальной диагностики с реактивной атипией эпителия желчных протоков. В отличие от BiIN для реактивной атипии характерен резкий переход от нормального эпителия к эпителию с реактивными изменениями. В окружающих тканях отмечаются изъязвления и воспалительная инфильтрация [5, 12].

Следует отметить, что в перибиллиарных железах также могут наблюдаться поражения, похожие на BiIN. Морфологически они характеризуются псевдопапиллярными и микропапиллярными изменениями в выстилающем эпителии в сочетании с кистозной трансформацией желез. До настоящего времени неясно, можно ли такое поражение называть BiIN перибиллиарных желез и могут ли эти изменения являться источником IPNB с поражением перибиллиарных желез [5, 12, 50].

Воспалительные полипы ЖП, как правило, являются одним из осложнений желчнокаменной болезни, реже послеоперационными осложнениями. Поверхность полипов выстлана изъязвленным эпителием. Иногда отмечаются микропапиллярные разрастания и гиперплазия желез собственной пластинки слизистой оболочки. В выстилающем эпителии обнаруживаются внутриэпителиальные нейтрофилы. Строма представлена грануляционной тканью разной степени зрелости [51].



Таблица 7 | Table 7

**Иммуногистохимические характеристики BiIN и IPNB | Immunohistochemical characteristics of BiIN and IPNB**

Маркер   Marker	BiIN	IPNB			
		кишечный   intestinal	панкреатобилиарный   pancreatobiliary	желудочный   gastric	онкоцитарный   oncocytic
MUC-1	+	–	+	–	–
MUC-2	–	+ <sup>1</sup>	–	–	–
MUC5AC	+	+	+	+	+
Цитокератин 7   Cytokeratin 7	+	+	+/ <sup>2</sup>	+	–
Цитокератин 20   Cytokeratin 20	–	+	–	–	–
CDX2	+/ <sup>3</sup>	+	–	–	–
Циклин D1   Cyclin D1	+	+	+	+	+
S100p	+/ <sup>4</sup>	–	–	–	–
p16	+/ <sup>5</sup>	–	–	–	–
p53	Отсутствие экспрессии при дисплазии low-grade. Ядерная экспрессия при дисплазии high-grade   No expression in low-grade dysplasia, nuclear expression in high-grade dysplasia				
p21	Отсутствие экспрессии при дисплазии low-grade. Ядерная экспрессия при дисплазии high-grade   No expression in low-grade dysplasia, nuclear expression in high-grade dysplasia				
E-кадгерин   E-cadherin	Снижение уровня экспрессии при дисплазии high-grade   Reduced expression level in high-grade dysplasia				
β-катенин   β-catenin	Снижение уровня экспрессии при дисплазии high-grade   Reduced expression level in high-grade dysplasia				
Ki-67	Низкий индекс пролиферативной активности (5–10%) при дисплазии low-grade и высокий при дисплазии high-grade   Low proliferative activity index (5–10%) for low-grade dysplasia and high for high-grade dysplasia				
SMADA4	Потеря экспрессии   Loss of expression				

<sup>1</sup> цитоплазматическая реакция в бокаловидных клетках | cytoplasmic reaction in goblet cells;

<sup>2</sup> очаговая цитоплазматическая реакция в эпителиальных клетках | focal cytoplasmic reaction in epithelial cells;

<sup>3</sup> очаговая ядерная реакция в эпителиальных клетках | focal nuclear reaction in epithelial cells;

<sup>4</sup> отсутствие экспрессии при дисплазии low-grade, цитоплазматическая экспрессия при дисплазии high-grade | no expression in low-grade dysplasia, cytoplasmic expression in high-grade dysplasia;

<sup>5</sup> отсутствие экспрессии при дисплазии low-grade, ядерно-цитоплазматическая экспрессия при дисплазии high-grade | no expression in low-grade dysplasia, nuclear-cytoplasmic expression in high-grade dysplasia

Таблица 8 | Table 8

**Молекулярно-генетические характеристики BiIN и IPNB | Molecular genetic characteristics of BiIN and IPNB**

Мутации   Mutations	BiIN	IPNB			
		кишечный   intestinal	панкреатобилиарный   pancreatobiliary	желудочный   gastric	онкоцитарный   oncocytic
KRAS	+	+	+	+	+
TP53	+	+	+	+	+
GNAS	–	+	–	–	–
SMADA4	–	+	–	–	–
CDKN1A/B	–	–	+	–	–
CTNNB1	–	+	+	–	–
APC	–	+	+	+	–
RNF43	–	+	–	–	–
BLM	–	–	–	–	–
ASXL1	–	–	–	–	+



Таблица 9 | Table 9

## Критерии оценки дисплазии в биопсиях желчных протоков | Criteria for assessing dysplasia in biopsies of bile ducts

Стеноз   Stenosis	Рост   Growth	ЯП   NP	ЯМ   NM	ПЯ   NPol	ЯЦС   NCR	М   MA	ИР   ITG
Нет дисплазии   No dysplasia	Гистоархитектоника сохранена   Reserved histoarchitecture	–	–	–	–	–	–
Наличие дисплазии сомнительно   Indefinite for dysplasia	Минимальные отклонения   Minimum deviations	+/-	+/-	–	+/-	–	–
Дисплазия low-grade   Low-grade dysplasia	Псевдопапиллярный, микропапиллярный   Pseudopapillary, micropapillary	++	+	+/-	+	+	–
Дисплазия high-grade   High-grade dysplasia	Псевдопапиллярный, микропапиллярный, папиллярный   Pseudopapillary, micropapillary, papillary	+++	+++	+++	+++	++	–
Карцинома   Carcinoma	Тубулярный, криброзный   Tubular, cribriform	+++	+++	+++	+++	+++	+

ЯП | NP – степень выраженности ядерного полиморфизма | nuclear polymorphism severity;

ЯМ | NM – степень выраженности изменений ядерной мембраны | severity of changes in nuclear membrane;

ПЯ | NPol – степень выраженности потери полярности ядер | severity of loss of nuclear polarity;

ЯЦС | NCR – степень сдвига ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра | degree of nuclear-cytoplasmic displacement towards the nucleus;

М | MA – степень нарастания митотической активности | degree of increase in mitotic activity;

ИР | ITG – наличие/отсутствие инвазивного роста опухоли | presence/absence of invasive tumor growth

Склерозирующий холангит на 10–15% увеличивает риск развития ХЦР. Заболевание характеризуется мультифокальным утолщением стенок ЖП, лимфоцитарной инфильтрацией разной степени выраженности и концентрическим фиброзом стенки ЖП [52–53].

В 2021 году были опубликованы результаты консенсуса между патологоанатомами, на котором определены и утверждены критерии для дифференциальной диагностики причин стенозов внепеченочных ЖП (табл. 9) [3].

### Лечение

В настоящее время для подавляющего большинства билиарных стенозов (BillN, IPNB) ведущим методом лечения является хирургическое [54, 55]. При резекции измененных внепеченочных ЖП прерывается патогенетическая связь дисплазия–рак [55–60]. Показано, что при раннем выявлении BillN и IPNB с последующей хирургической резекцией внепеченочных ЖП снижается вероятность развития ХЦР в долгосрочной перспективе [57, 58, 60]. При выявлении ограниченных стенозов с дисплазией эпителия low-grade и низкой мутационной нагрузкой допустимо динамическое наблюдение пациентов с выполнением баллонной дилатации стеноза и консервативной терапией явлений обструктивной желтухи [9, 40].

### Заключение

Неопластические поражения внепеченочных желчных протоков, являющиеся причиной стеноза или пред-

раковым процессом, являются одной из наиболее актуальных тем в гепатопанкреатобилиарной патологии. К сожалению, диагностика неинвазивных поражений желчных протоков остается на недостаточном уровне. В предшествующие десятилетия это объяснялось низкой специфичностью лучевой диагностики и трудностью получения клеточного/тканевого материала из новообразования. В настоящее время с развитием эндоскопической ультрасонографии акценты диагностики сместились в сторону морфологической интерпретации полученного биоптата. Дефицит высококвалифицированных кадров среди цитологов и патологоанатомов, специализирующихся в данной области, отсутствие четких гистологических критериев диагностики и целостности в понимании неопластических процессов в желчных протоках являются препятствиями для повышения качества медицинской помощи пациентам, поэтому на данном этапе необходимо разработать простые алгоритмы гистологической диагностики и внедрить в практику дополнительные методы морфологического исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. Громова Е.В., Фрейд Г.Г. Значение морфологических исследований в диагностике билиарной интраэпителиаль-

- ной неоплазии при непаразитарных кистах печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;6:153–156. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-153-156.
- Gromova EV, Freynd GG. Significance of morphological studies in the diagnostics of biliary intraepithelial neoplasia in nonparasitic liver cysts. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2023;6:153–156 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-153-156.
2. Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виришке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-1):467–529. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529.  
Breder VV, Bazin IS, Balakhnin PV, Virshke ER, Kosyrev VYu, Ledin EV et al. Practical recommendations for drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors. 2022;12(3s2-1):467–529 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529.
  3. Liu YJ, Rogers J, Liu YZ, Gui X, Jalikis F, Koch L et al. Interobserver agreement in pathologic evaluation of bile duct biopsies. Hum Pathol. 2021;107:29–38. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.10.003.
  4. Солоднина Е.Н., Старков Ю.Г., Шумкин Л.В. Эндосонография в дифференциальной диагностике стенозов общего желчного протока. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;116(4):22–26. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23662625> (получено 25.07.2024).  
Solodnina EN, Starkov YG, Shumkin LV. Endosonography in the differential diagnosis of the common bile duct stenosis. Experimental and clinical gastroenterology. 2015;116(4):22–26 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23662625> (accessed 25.07.2024).
  5. The WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.). WHO classification of tumours. Digestive system tumours. V. 1. 5<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC, 2019. 635 p.
  6. Goepfert B, Stichel D, Toth R, Fritzsche S, Loeffler MA, Schlitter AM et al. Integrative analysis reveals early and distinct genetic and epigenetic changes in intraductal papillary and tubulopapillary cholangiocarcinogenesis. Gut. 2022;71(2):391–401. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322983.
  7. Wang T, Askan G, Ozcan K, Rana S, Zehir A, Bhanot UK et al. Tumoral intraductal neoplasms of the bile ducts comprise morphologically and genetically distinct entities. Arch Pathol Lab Med. 2023;147(12):1390–401. DOI:10.5858/arpa.2022-0343-OA.
  8. You Y, Choi SH, Choi DW, Heo JS, Han IW, Jang KT et al. Recurrence after resection for intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) according to tumor location. J Gastrointest Surg. 2020;24(4):804–12. DOI: 10.1007/s11605-019-04235-8.
  9. Lluís N, Serradilla-Martín M, Achalandabaso M, Jehaes F, Dasari BVM, Mambrilla-Herrero S et al. Intraductal papillary neoplasms of the bile a European retrospective multicenter observational study (EUR-IPNB study). Int J Surg. 2023;109(4):760–71. DOI: 10.1097/JS9.000000000000280.
  10. Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: the clinical features and surgical outcome of 25 cases. J Surg Oncol. 2008;97(6):508–12. DOI: 10.1002/jso.20994.
  11. Yoshida N, Aoyagi T, Kimura Y, Naito Y, Izuwa A, Mizoguchi K et al. A rare case of symptomatic grossly-visible biliary intraepithelial neoplasia mimicking cholangiocarcinoma. World J Surg Oncol. 2019;17(1):191. DOI: 10.1186/s12957-019-1737-y.
  12. Sato Y, Sasaki M, Harada K, Aishima S, Fukusato T, Ojima H et al. Pathological diagnosis of flat epithelial lesions of the biliary tract with emphasis on biliary intraepithelial neoplasia. J Gastroenterol. 2014;49(1):64–72. DOI: 10.1007/s00535-013-0810-5.
  13. Aishima S, Kubo Y, Tanaka Y, Oda Y, Share. Histological features of precancerous and early cancerous lesions of biliary tract carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014;21(7):448–52. DOI: 10.1002/jhbp.71.
  14. Xu Z, Fan X, Zhang C, Li Y, Jiang D, Hu F et al. Residual biliary intraepithelial neoplasia without malignant transformation at resection margin for perihilar cholangiocarcinoma does not require expanded resection: a dual center retrospective study. World J Surg Oncol. 2024;22(1):161. DOI: 10.1186/s12957-024-03395-5.
  15. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2020;72(1):95–103. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.007.
  16. Aigner B, Kornprat P, Schöllnast H, Kasparek AK, Mischinger HJ, Haybaeck J. A case of focal small-cell neuroendocrine carcinoma in the vicinity of the extrahepatic bile duct, adjacent to an extensive biliary intraepithelial neoplasm: a diagnostic challenge with major clinical implications. Anticancer Res. 2015;35(9):4821–8. PMID: 26254373.
  17. Kaino M, Kaino S, Goma W, Hideura E, Hitosugi T, Harima Y et al. A case of mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm of the distal bile duct with biliary intraepithelial neoplasia. Clin J Gastroenterol. 2021;14(1):297–303. DOI: 10.1007/s12328-020-01174-9.
  18. Jain D, Nayak NC. Bile duct changes in different etiologic types of end-stage chronic liver disease: a study on native explant livers. J Clin Pathol. 2012;65(4):348–51. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200472.
  19. Spence JR, Lange AW, Lin SC, Kaestner KH, Lowy AM, Kim I et al. Sox17 regulates organ lineage segregation of ventral foregut progenitor cells. Dev Cell. 2009;17(1):62–74. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.05.012.
  20. AD Burt, LD Ferrell, SG Hubscher. MacSween's Pathology of the Liver. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. 1043 p.
  21. Uemura M, Ozawa A, Nagata T, Kurasawa K, Tsunekawa N, Nobuhisa I et al. Sox17 haploinsufficiency results in perinatal biliary atresia and hepatitis in C57BL/6 background mice. Development. 2013;140(3):639–48. DOI: 10.1242/dev.086702.
  22. Oikawa T. Cancer stem cells and their cellular origins in primary liver and biliary tract cancers. Hepatology. 2016;64(2):645–51. DOI: 10.1002/hep.28485.
  23. Hsu M, Sasaki M, Igarashi S, Sato Y, Nakanuma Y. KRAS and GNAS Mutations and p53 overexpression in biliary intraepithe-

- lial neoplasia and intrahepatic cholangiocarcinomas. *Cancer*. 2013;119(9):1669–74. DOI: 10.1002/ncr.27955.
24. Nagao M, Mizukoshi K, Nakayama S, Namikawa M, Hiramatsu Y, Maruno T et al. p53 protects against formation of extrahepatic biliary precancerous lesions in the context of oncogenic Kras. *Oncotarget*. 2023;14:276–9. DOI: 10.18632/oncotarget.28380.
  25. Loeffler MA, Hu J, Kirchner M, Wei X, Xiao Y, Albrecht T et al. miRNA profiling of biliary intraepithelial neoplasia reveals stepwise tumorigenesis in distal cholangiocarcinoma via the miR-451a/ATF2 axis. *J Pathol*. 2020;252(3):239–51. DOI: 10.1002/path.5514.
  26. Tomita H, Hara A. Development of extrahepatic bile ducts and mechanisms of tumorigenesis: lessons from mouse models. *Pathol Int*. 2022;72(12):589–605. DOI: 10.1111/pin.13287.
  27. Norgaard GA, Jensen JN, Jensen J. FGF10 signaling maintains the pancreatic progenitor cell state revealing a novel role of Notch in organ development. *Dev Biol*. 2003;264(2):323–38. DOI: 10.1016/j.ydbio.2003.08.013.
  28. Memarzadeh S, Xin L, Mulholland DJ, Mansukhani A, Wu H, Teitell MA et al. Enhanced paracrine FGF10 expression promotes formation of multifocal prostate adenocarcinoma and an increase in epithelial androgen receptor. *Cancer Cell*. 2007;12(6):572–85. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.11.002.
  29. Wang W, Chen W, Li K, Wang J. Successful treatment of biliary intraepithelial neoplasia in the common bile duct via local excision: a case report. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3142–4. DOI: 10.3892/ol.2016.4336.
  30. Shuhaib A, Farah H, Sayana H. A case of biliary cast syndrome after liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(10S):e1301–2. DOI: 10.14309/01.ajg.0000864120.61632.62.
  31. Tsuyuguchi T, Sakai Y, Sugiyama H, Miyakawa K, Ishihara T, Ohtsuka M et al. Endoscopic diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(3):230–5. DOI: 10.1007/s00534-009-0153-z.
  32. Yoon M. Intrahepatic and extrahepatic intraductal papillary neoplasms of bile duct. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2013;17(1):48–52. DOI: 10.14701/kjhbps.2013.17.1.48.
  33. Nanashima A, Imamura N, Hiyoshi M, Hamada T, Yano K, Wada T et al. Planned limited resection of the extrahepatic bile duct in a case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct based on preoperative examinations. *Clin J Gastroenterol*. 2019;13(2):233–9. DOI: 10.1007/s12328-019-01049-8.
  34. Miyabe K, Notohara K, Asano G, Kato A, Jinno N, Natsume M et al. Early detection of high-grade biliary intraepithelial neoplasia (BilIN-3) in the cystic duct visualized by SpyGlass DS cholangioscopy. *Intern Med*. 2021;60(1):47–52. DOI: 10.2169/internalmedicine.5072-20.
  35. Okada R, Shimada H, Otsuka Y, Tsuchiya M, Ishii J, Katagiri T. Serum p53 antibody as a potential tumor marker in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today*. 2017;47(12):1492–9. DOI: 10.1007/s00595-017-1540-8.
  36. Быстровская Е.В., Ильченко А.А. Патогенетические и диагностические аспекты постхолецистэктомического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009;3:69–80. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15216435> (получено 25.07.2024).
  37. Bystrovskaya EV, Ilchenko AA. Pathogenetic and diagnostic aspects of postcholecystectomy syndrome. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and clinical gastroenterology*. 2009;3:69–80 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15216435> (accessed 25.07.2024).
  38. Ray S, Dhali A, Saha H, Ghosh R, Khamrui S, Dhali GK. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a case report of a rare tumor with a brief review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2024;115:109243. DOI: 10.1016/j.ijscr.2024.109243.
  39. Aslam A, Wasnik AP, Shi J, Sahai V, Mendiratta-Lala M. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB): CT and MRI appearance with radiology-pathology correlation. *Clin Imaging*. 2020;66:10–17. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.04.036.
  40. Nakanuma Y, Uesaka K, Kakuda Y, Sugino T, Kubota K, Furukawa T et al. Intraductal papillary neoplasm of bile duct: updated clinicopathological characteristics and molecular and genetic alterations. *J Clin Med*. 2020;9(12):3991. DOI: 10.3390/jcm9123991.
  41. Zen Y, Aishima S, Ajioka Y, Haratake J, Kage M, Kondo F et al. Proposal of histological criteria for intraepithelial atypical/proliferative biliary epithelial lesions of the bile duct in hepatolithiasis with respect to cholangiocarcinoma: preliminary report based on interobserver agreement. *Pathol Int*. 2005;55(4):180–8. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2005.01816.x.
  42. Ohtani H, Ishida H, Ito Y, Yamaguchi T, Koizumi M. Autoimmune pancreatitis and biliary intraepithelial neoplasia of the common bile duct: a case with diagnostically challenging but pathogenetically significant association. *Pathol Int*. 2011;61(8):481–5. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02684.x.
  43. Kim HJ, Kim JS, Kim BH, Bak YT. Clinicopathologic study of biliary intraepithelial neoplasia in cholangiocarcinoma. *Dig Surg*. 2017;35(2):116–20. DOI: 10.1159/000475848.
  44. Klöppel G, Adsay V, Konukiewicz B, Kleeff J, Schlitter AM, Esposito I. Precancerous lesions of the biliary tree. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(2):285–97. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.04.002.
  45. Bowlus CL, Olson KA, Gershwin ME. Evaluation of indeterminate biliary strictures. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):28–37. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.182.
  46. Canepa M, Yao R, Nam GH, Patel NR, Pisharodi L. Cytomorphology of intraductal papillary neoplasm of the biliary tract. *Diagn Cytopathol*. 2019;47(9):922–6. DOI: 10.1002/dc.24212.
  47. Kobayashi M, Ryozaawa S, Araki R, Nagata K, Tanisaka Y, Fujita A et al. Investigation of factors affecting the sensitivity of bile duct brush cytology. *Intern Med*. 2019;58(3):329–35. DOI: 10.2169/internalmedicine.1551-18.
  48. Mahmoudi N, Enns R, Amar J, AlAli J, Lam E, Telford J. Biliary brush cytology: factors associated with positive yields on biliary brush cytology. *World J Gastroenterol*. 2008;14(4):569–73. DOI: 10.3748/wjg.14.569.

49. Parsi MA, Deepinder F, Lopez R, Stevens T, Dodig M, Zuccaro G. Factors affecting the yield of brush cytology for the diagnosis of pancreatic and biliary cancers. *Pancreas*. 2011;40(1):52–4. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f3aa96.
50. Fukuda A, Kawaguchi Y, Furuyama K, Kodama S, Horiguchi M, Kuhara T et al. Ectopic pancreas formation in *Hes1*-knockout mice reveals plasticity of endodermal progenitors of the gut, bile duct, and pancreas. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1484–93. DOI: 10.1172/JCI27704.
51. Nakaoka K, Hashimoto S, Kawabe N, Kuzuya T, Tanaka H, Nakano T et al. A rare case of inflammatory polyp in the common bile duct with cholangitis. *DEN Open*. 2023;3(1):e143. DOI: 10.1002/deo2.143.
52. Seo N, Kim SY, Lee SS, Byun JH, Kim JH, Kim HJ et al. Sclerosing cholangitis: clinicopathologic features, imaging spectrum, and systemic approach to differential diagnosis. *Korean J Radiol*. 2016;17(1):25–38. DOI: 10.3348/kjr.2016.17.1.25.
53. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009;50(1):158–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.013.
54. Pavlidis ET, Galanis IN, Pavlidis TE. Current considerations on intraductal papillary neoplasms of the bile duct and pancreatic duct. *World J Gastroenterol*. 2024;30(10):1461–5. DOI: 10.3748/wjg.v30.i10.1461.
55. Martí Fernández R, Garcés Albir M, Ballester MP, Dorcaratto D, Villagrasa R, Muñoz-Forner E et al. Surgical treatment of an intraductal papillary mucinous neoplasm of the biliary tract diagnosed by SpyGlass®. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113(1):45–7. DOI: 10.17235/reed.2020.7122/2020.
56. Chen WJ, Wolff E, Varma CR, Shoela R. Biliary intraepithelial neoplasia with gallbladder adenoma and cirrhosis: a case report. *Cureus*. 2022;14(8):e27780. DOI: 10.7759/cureus.27780.
57. Mocchegiani F, Vincenzi P, Conte G, Nicolini D, Rossi R, Cacciaguerra AB et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: the new frontier of biliary pathology. *World J Gastroenterol*. 2023;29(38):5361–73. DOI: 10.3748/wjg.v29.i38.5361.
58. Cillo U, Fondevila C, Donadon M, Gringeri E, Mocchegiani F, Schlitt HJ et al. Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39 Suppl 1:(Suppl Suppl 1):143–55. DOI: 10.1111/liv.14089.
59. Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M, De Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: a review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(26):5936–49. DOI: 10.3748/wjg.v22.i26.5936.
60. Zarei M, Shasaefar A, Kazemi K, Dehghani M, Malekhosseini SA, Geramizadeh B. Biliary Intraepithelial neoplasia in non-biliary cirrhosis-report from 100 explanted livers: a single center experience. *Clin Pathol*. 2019;12:2632010X19876934. DOI: 10.1177/2632010X19876934.

### Информация об авторах

Дмитрий Эдуардович Сураев – врач-патологоанатом централизованного патологоанатомического отделения по профилю «онкология» МГОБ № 62.

Оксана Владимировна Паклина – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории электронной микроскопии патологоанатомического отдела НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, научный консультант лаборатории инновационной патоморфологии МКНЦ им. А.С. Логинова.

Дмитрий Валерьевич Калинин – кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского.

Дмитрий Юрьевич Каннер – кандидат медицинских наук, главный врач МГОБ № 62.

### Author information

Dmitrii E. Suraev – Pathologist, Centralized Pathology Department specializing in Oncology, Moscow City Oncology Hospital No. 62. <https://orcid.org/0009-0007-9435-7527>

Oxana V. Paklina – Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Laboratory of Electron Microscopy, Pathology Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Scientific Consultant, Laboratory of Innovative Pathomorphology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>

Dmitry V. Kalinin – Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Dmitrii Yu. Kanner – Cand. Sci. (Med.), Medical Director, Moscow City Oncology Hospital No. 62. <https://orcid.org/0000-0002-0649-6452>

## Выявление гипоксией индуцируемого фактора в первично-множественных злокачественных новообразованиях почки и предстательной железы

А.М. Мыльников, А.Б. Бучарская, Д.А. Мудрак, Г.Н. Маслякова

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

**Резюме.** *Введение.* Фактор, индуцируемый гипоксией, активирует транскрипцию генов, которые участвуют в важнейших механизмах биологии злокачественных новообразований, включая ангиогенез, выживание клеток, метаболизм глюкозы и инвазивный рост опухоли. Цель исследования – изучить уровень выраженности иммуногистохимической реакции гипоксией индуцируемого фактора 1 (HIF-1) в первично-множественных злокачественных новообразованиях почки и предстательной железы с проведением сравнительной оценки с реакцией в одиночных опухолях данных локализаций.

*Материалы и методы.* Исследование проведено с использованием архивных образцов биопсии пациентов, находившихся на стационарном лечении в НИИ фундаментальной и клинической уро-нефрологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского в период 2012–2020 годов. Проведен анализ историй болезни пациентов с последующим поиском гистологических образцов тканей и оценкой их морфологических, морфометрических и иммуногистохимических характеристик.

*Результаты.* За период 2012–2020 годов выявлено 58 случаев первично-множественных злокачественных новообразований с поражением почки и предстательной железы. Повышение уровня маркера HIF-1 $\alpha$  в 2 раза отмечалось при сочетании светлоклеточного почечно-клеточного рака G1, G2 с акцинарной аденокарциномой предстательной железы 6–7 баллов по шкале Глисона.

В первично-множественных злокачественных новообразованиях, в состав которых входил светлоклеточный почечно-клеточный рак G3, G4, наблюдалось уменьшение выраженности реакции на HIF-1 $\alpha$  по сравнению с первично-множественными злокачественными новообразованиями, включающими высокодифференцированный почечно-клеточный рак (G1, G2), и нарастание по сравнению с одиночным почечно-клеточным раком. При этом в акцинарной аденокарциноме предстательной железы изменения в уровне HIF-1 $\alpha$  не обнаружены.

*Заключение.* Повышение уровня HIF-1 в первично-множественных злокачественных новообразованиях оказывает потенцирующее действие на прогрессирование развития рака предстательной железы при первично диагностируемых высокодифференцированных формах (G1, G2) светлоклеточного почечно-клеточного рака. Снижение уровня HIF-1 в низкодифференцированных формах (G3, G4) светлоклеточного почечно-клеточного рака сочетается со стабильной реакцией в опухолевых клетках рака предстательной железы.

**Ключевые слова:** первично-множественные злокачественные новообразования, рак почки, рак предстательной железы, гипоксией индуцируемый фактор

**Для корреспонденции:** Артем Михайлович Мыльников. E-mail: artyom-mylnikov@mail.ru

**Для цитирования:** Мыльников А.М., Бучарская А.Б., Мудрак Д.А., Маслякова Г.Н. Выявление гипоксией индуцируемого фактора в первично-множественных злокачественных новообразованиях почки и предстательной железы. Клини. эксп. морфология. 2025;14(2):27–35. DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.27-35.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского в рамках научного проекта № SSMU-2022-011.

Статья поступила 06.09.2024. Получена после рецензирования 09.10.2024. Принята в печать 02.12.2024.

## Detection of hypoxia-inducible factor in multiple primary malignant neoplasms of the kidney and prostate gland

A.M. Mylnikov, A.B. Bucharskaya, D.A. Mudrak, G.N. Maslyakova

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

**Abstract.** *Introduction.* Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) activates the transcription of genes involved in crucial mechanisms of cancer biology, including angiogenesis, cell survival, glucose metabolism, and

invasive tumor growth. We aimed to investigate the immunohistochemical reaction level of HIF-1 in multiple primary malignancies of the kidney and prostate and compare it with that in single tumors of these organs.

*Materials and methods.* We studied 58 archival biopsy samples of patients who underwent inpatient treatment at the Research Institute of Fundamental and Clinical Urology and Nephrology of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University from 2012 to 2020. We analyzed patients' medical histories and described morphological, morphometric, and immunohistochemical characteristics of biopsy samples.

*Results.* We observed a 2-fold increase in HIF-1 $\alpha$  immunohistochemical reaction level in multiple primary malignancies, i.e., Grades 1–2 clear cell renal cell carcinoma and acinar adenocarcinoma of the prostate with a Gleason score of 6–7. HIF-1 $\alpha$  reaction level decreased in multiple primary malignancies of clear cell renal cell carcinoma (Grades 3–4) compared to those of highly differentiated renal cell carcinoma (Grades 1–2) and increased compared to a single renal cell carcinoma. No changes in HIF-1 $\alpha$  reaction were found in acinar prostate adenocarcinoma.

*Conclusion.* Increased HIF-1 reaction level in multiple primary malignancies triggers prostate cancer progression in primary diagnosed highly differentiated forms of clear cell renal cell carcinoma (Grades 1–2). Decreased HIF-1 reaction level in low-differentiated forms of renal cell carcinoma (Grades 3–4) is combined with stable reaction in prostate cancer tumour cells, which may indicate the influence of secondary processes (necrosis and concentration of the tumor microenvironment) on the tumor.

**Keywords:** multiple primary malignant neoplasms, kidney cancer, prostate cancer, hypoxia-inducible factor

**Corresponding author:** Artyom M. Mylnikov. E-mail: artyom-mylnikov@mail.ru

**For citation:** Mylnikov A.M., Bucharskaya A.B., Mudrak D.A., Maslyakova G.N. Detection of hypoxia-inducible factor in multiple primary malignant neoplasms of the kidney and prostate gland. Clin. exp. morphology. 2025;14(2):27–35 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.27-35.

**Funding.** The study was supported by V.I. Razumovsky Saratov State Medical University within the framework of the scientific project No. SSMU-2022-011.

**Received** 06.09.2024. **Received in revised form** 09.10.2024. **Accepted** 02.12.2024.

## Введение

Гипоксией индуцируемый фактор 1 (HIF-1) активирует транскрипцию генов, которые участвуют в важнейших аспектах регуляции жизнедеятельности злокачественных клеток, включая ангиогенез, пролиферацию, метаболизм глюкозы, апоптоз и аутофагию, уклонение от эффекторного воздействия иммунной системы, развитие резистентности к химиотерапии, активацию опухолевых стволовых клеток.

Внутриопухолевая гипоксия и генетические изменения могут приводить к повышению уровня HIF-1, который коррелирует с повышенной смертностью пациентов при различных вариантах злокачественных новообразований. Гипоксия способствует апоптозу как в нормальных, так и в опухолевых клетках [1]. Однако гипоксические условия в микроокружении опухоли наряду с накоплением генетических изменений (мутаций) часто способствуют избыточной продукции HIF-1 [2].

HIF-1 состоит из регулируемой кислородом альфа-субъединицы (HIF-1 $\alpha$ ) и конститутивно экспрессируемой бета-субъединицы ARNT (HIF-1 $\beta$ ). Стабильность HIF-1 $\alpha$ , а также активность транскрипции зависят от уровня кислорода. Альфа-субъединица образует гетеродимер с бета-субъединицей [2].

Недавние достижения позволили изучить центральную роль HIF-1 $\alpha$  в развитии и прогрессировании рака предстательной железы (РПЖ). В метаанализе, проведенном М. Huang et al. (2018), исследована

связь повышения уровня HIF-1 $\alpha$  с прогрессированием рака предстательной железы. Уровень выявления белка HIF-1 $\alpha$  при РПЖ был значительно выше, чем в незлокачественных тканях предстательной железы. Авторы считают, что иммуногистохимическое выявление HIF-1 $\alpha$  является потенциально диагностическим биомаркером РПЖ и может быть применено для неинвазивного мониторинга его прогрессирования у пациентов [3].

В отличие от многих типов опухолей HIF-1 $\alpha$  оказывает противоположный эффект на морфогенез светлоклеточного почечно-клеточного рака (ПКР), действуя как опухолевый супрессор [4].

Цель исследования – провести сравнительный анализ уровня гипоксией индуцируемого фактора 1 (HIF-1) в гистологических образцах светлоклеточного почечно-клеточного рака и ацинарной аденокарциномы предстательной железы, входящих в состав первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) и одиночных злокачественных новообразований (ОЗН) данных локализаций.

## Материалы и методы

Исследование проведено с использованием архивных образцов биопсии пациентов, находившихся на стационарном лечении в НИИ фундаментальной и клинической урологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского в период 2012–2020 годов. Все исследуемые биопсийные образцы были морфологи-

чески верифицированы. Пациенты разделены на три исследуемые группы.

В первую группу вошли пациенты с ПМЗН почки и предстательной железы. Основанием для включения в указанную группу послужили следующие критерии.

1. Опухоли относятся к разной гистологической группе. Исключена вероятность метастазов первичной опухоли.
2. Морфологический тип опухоли почки представлен светлоклеточным почечно-клеточным раком предстательной железы – ацинарной аденокарциномой.
3. Пациенту ранее не проводилось лечение онкологических заболеваний (для исключения лечебного патоморфоза опухолей).

В две группы сравнения были включены пациенты с одиночными опухолями предстательной железы (вторая группа) и почки (третья группа) с соблюдением следующих условий.

1. Опухоль является первичным одиночным злокачественным новообразованием с исключенным лечебным патоморфозом в анамнезе.
2. Морфологический тип одиночных опухолей совпадает с морфологическим типом ПМЗН.

Для дифференцировки синхронности и метасинхронности развития ПМЗН применялись правила в соответствии с классификацией IACR/IARC (International Agency for Research on Cancer), которые предполагают диагностику синхронных опухолей, диагностированных в интервале менее 6 месяцев (или метасинхронных – более 6 месяцев), если они локализируются в разных анатомических областях [5].

Материал опухолей предстательной железы и почки исследовался тотально, опухоль преимущественно располагалась в периферических отделах предстательной железы и почки, для иммуногистохимического исследования выбраны участки с сохранными опухолевыми узлами, где находились жизнеспособные опухолевые клетки.

Гистологические срезы толщиной 4 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, исследованы при помощи светового микроскопа Leica DM1000 (Leica,

Германия) и микровизора проходящего света  $\mu$ Vizo-103 (АО «ЛОМО», Россия).

Для оценки количественных показателей опухолевой ткани проводилась цифровая фотосъемка (цифровая камера для микроскопа C-mex-10 pro, ООО «МедТехникаПоинт», Россия) гистологических препаратов. Полученные фотографии импортировались в электронный анализатор изображения – программу ImageView 2.5.2 (США), с помощью которой проводились фотофиксация всей площади среза и измерение морфометрических показателей в микрометрах. Измерения опухолевых клеток включали в себя длину и ширину ядра, длину и ширину клетки, площадь ядра, площадь клетки, площадь цитоплазмы, ядерно-цитоплазматическое отношение, количество клеток с вакуолизированной цитоплазмой.

Для иммуногистохимического исследования использовали антитела HIF-1 $\alpha$  (Arg575-Asn826) и ARNT Ab (DF6154) (табл. 1). Окрашивание проводили при помощи мультимерной безбиотиновой системы детекции REVEAL – Biotin-Free Polyvalent DAB (Spring Bioscience Corp., США). Для оценки специфичности иммунного окрашивания в каждом случае проводили отрицательный контроль (обработка срезов вместо первичных антител неиммунным буфером), результатом чего было отсутствие специфического иммунного окрашивания.

Оценку иммуногистохимической реакции HIF-1 $\alpha$  и ARNT проводили в соответствии со стандартной методикой для данных маркеров, описанной Kim C.M. et al. [6]. На срезах с ИГХ окрашиванием подсчитывали средний процент клеток с реакцией маркера в 30 полях зрения. Реакцию на HIF-1 $\alpha$  и ARNT оценивали по количеству по следующей схеме оценки: 0 – отрицательная; + (<10% клеток с реакцией) – слабая; ++ (10–50% клеток с реакцией) – умеренная; +++ (>50% клеток с реакцией) – выраженная [6].

Данное исследование было проведено с использованием иммуногистохимических методик идентификации маркеров HIF-1 $\alpha$  и ARNT. Флуоресцентная гибридизация *in situ* не проводилась.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке в программном обеспечении SPSS 17.0

Таблица 1 | Table 1

Иммуногистохимические маркеры | Immunohistochemical markers

Антитела (клон)   Antibodies (clone)	Клональность/источник (разведение)   Clonality/source (breeding)	Производитель, страна   Manufacturer, country	Цель   Objective
HIF-1 $\alpha$ (Arg575-Asn826)	Поликлональные/кроличьи (1:100)   Polyclonal/rabbit (1:100)	Cloud-Clone Corp., Китай (China)	Опухолевые клетки   Tumor cells
ARNT Ab (DF6154)	Поликлональные/кроличьи (1:200)   Polyclonal/rabbit (1:200)	Affinity, Китай (China)	Опухолевые клетки   Tumor cells



(SPSS: An IBM Company, США). Нормальность распределения признаков в группах определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Распределение признаков не соответствовало нормальному, поэтому для оценки наличия статистически значимых отличий использовался непараметрический критерий Манна–Уитни (U-тест). Количественные данные описывались посредством медианы, минимального и максимального значений, 1-го и 3-го квартилей. В исследовании была проведена коррекция на множественное сравнение Бонферрони. Статистически значимым считался результат, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 0,833% ( $p < 0,00833$ ).

Дизайн исследования одобрен комитетом по био-медицинской этике Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского (протокол № 7 от 01.02.2022).

## Результаты

За период 2012–2020 годов выявлено 58 случаев ПМЗН с поражением почки и предстательной железы. Синхронное развитие отмечалось у восьми пациентов (8,6%), метакхронное – у 50 (91,4%).

Возрастное распределение пациентов с ПМЗН почки и предстательной железы на момент постановки диагноза показало, что преобладающим контингентом являются лица в возрасте от 60 до 70 лет – 27 человек (46,6%). Средний возраст составил 68 лет.

Принято, что для каждой опухоли в составе ПМЗН (в данном случае рак почки – рак предстательной железы) стадия определяется самостоятельно [7]. Таким образом, все случаи были разделены на три подгруппы. Первую подгруппу составили 23 пациента (40,8%) с локализованными стадиями по системе TNM: I–I, I–II, II–II; во вторую подгруппу вошли 25 пациентов (42,2%) с местно-распространенными стадиями по TNM I–III, II–III, III–III; третью подгруппу составили 10 пациентов (17%) с запущенным, диссеминированным опухолевым процессом – стадии по TNM I–IV, II–IV, III–IV, IV–IV.

У 43 пациентов в комбинации рак почки – рак предстательной железы первично развивался рак почки, затем рак предстательной железы. Обе опухоли при данной последовательности возникновения диагностировались преимущественно на стадиях T1–T2.

При первичном развитии рака в предстательной железе (15 пациентов) было отмечено, что новообразование диагностировалось с одинаковой частотой на разных стадиях опухолевого процесса, тогда как рак почки, выявленный впоследствии, выявлялся, как правило, на стадиях T1–T2.

При сравнении морфометрических характеристик ПМЗН предстательной железы и почки с единичными опухолями тех же локализаций было выявлено уменьшение всех исследуемых параметров опухолевых клеток. В опухолях предстательной железы при ПМЗН уменьшались следующие показатели: площадь

клетки – в 1,25 раза, ядра – в 1,2 раза, цитоплазмы – в 1,1 раза, количество клеток с вакуолизированной цитоплазмой – в 1,6 раза, количество дву- и многоядерных клеток – в 1,4 раза (табл. 2).

При оценке результатов иммуногистохимического исследования проводилось попарное сравнение уровня реакции на HIF-1 $\alpha$  и ARNT в ПМЗН с аналогичной одиночной опухолью.

Уровень цитоплазматической и ядерной реакции на HIF-1 $\alpha$  в ПМЗН преобладал над уровнем реакции на HIF-1 $\alpha$  в ОЗН почки и предстательной железы.

Повышение уровня реакции в опухолевых клетках в 2 раза наблюдалось при сочетании светлоклеточного ПКР G1, G2 с ацинарной аденокарциномой предстательной железы 6–7 баллов по шкале Глисона.

В ПМЗН, включающих светлоклеточный ПКР G3–G4, наблюдалось уменьшение реакции на HIF-1 $\alpha$  по сравнению с ПМЗН с ПКР G1–G2 и нарастание ядерной реакции по сравнению с одиночным ПКР G3–G4. При этом в ацинарной аденокарциноме предстательной железы изменения в экспрессии HIF-1 $\alpha$  не обнаружены (табл. 3, рис. 1 A–D). В группе ПМЗН данный механизм обусловлен снижением уровня реакции HIF-1 $\alpha$  в низкодифференцированных формах светлоклеточного ПКР G3–G4.

При сравнении уровня реакции ARNT в группах с ПМЗН и ОЗН выявлено полное отсутствие ядерной реакции в обеих группах, а уровень цитоплазматической реакции не отличался (табл. 4, рис. 1 E–H).

## Обсуждение

Уменьшение морфометрических показателей в опухоли предстательной железы при ПМЗН может быть обусловлено влиянием опухолевого микроокружения и увеличением количества злокачественных нейроэндокринных клеток, которые отличаются уменьшенными показателями по сравнению с типичными опухолевыми клетками РПЖ. Нейроэндокринные клетки являются андрогеннезависимыми и также способны синтезировать HIF-1 $\alpha$ , что ухудшает прогноз для пациента даже с учетом планируемой андрогенкорректирующей терапии [8, 9]. В опухолях почек существенные отличия не обнаружены [10].

Полученные данные об уровне иммуногистохимической реакции HIF-1 $\alpha$  в одиночных злокачественных новообразованиях почки согласуются с источниками литературы. Повышение уровня реакции в высоко- и умереннодифференцированных формах ПКР (G1, G2) и снижение уровня реакции в низкодифференцированных формах (G3, G4) свидетельствуют о мутациях в генах, кодирующих синтез данного фактора, который в ПКР играет роль антионкогена [11, 12].

В злокачественных новообразованиях предстательной железы HIF-1 $\alpha$ , напротив, является активатором прогрессирования роста опухоли, и повышение реакции наблюдается при нарастании степени злокаче-

Таблица 2 | Table 2

Попарное сравнение морфометрических характеристик ПМЗН с аналогичным одиночным злокачественным новообразованием | Pairwise comparison of morphometric characteristics of multiple primary malignancies with an identical single malignant neoplasm

Морфометрические показатели   Morphometric indices	ПМЗН (простата + почка)   Multiple primary malignancies (prostate + kidney) Median (Q1–Q3) [min–max]		ОЗН   Single malignancy Median (Q1–Q3) [min–max]	
	опухоль предстательной железы   prostate tumor	опухоль почки   kidney tumor	опухоль предстательной железы   prostate tumor	опухоль почки   kidney tumor
Площадь клетки   Cell area	104* (70–150) [30–416] p=0,00446	168,5 (107–261,5) [30–1147] p=0,108	130 (90–180) [25–560]	93,5 (64–126,5) [24–360]
Площадь ядра   Nucleus area	32 (21–42,5) [4–252] p=0,01	31 (20–54,5) [2–192] p=0,976	40 (24,75–60) [9–176]	28 (17,5–42,75) [6–120]
Площадь цитоплазмы   Cytoplasm area	70,5 (40,75–108) [4–360] p=0,01	128 (74,75–216) [16–1110] p=0,168	85,5 (61,75–119,25) [13–490]	57 (40–84,75) [6–250]
Ядерно-цитоплазматическое отношение Nuclear-to-cytoplasmic ratio (NCR)	0,427 (0,296–0,727) [0,028–8] p=0,927	0,259 (0,165–0,435) [0,006–2,25] p=0,281	0,449 (0,292–0,702) [0,086–3,5]	0,441 (0,286–0,757) [0,053–10]
Количество клеток с вакуолизированной цитоплазмой   Number of cells with cytoplasmic vacuolization	17* (12–29) [5–39] p=0,00176	15* (11–25) [9–27] p=0,0079	28 (24–51) [19–124]	16 (9–32) [5–49]
Количество дву- и многоядерных клеток   Number of bi- and multinucleated cells	43* (27–59) [19–74] p=0,0078	25* (24–337) [11–430] p=0,0047	61 (37–77) [17–89]	51 (25–67) [22–195]

\* статистическая значимость различий между группой исследования и группами сравнения, рассчитанная при помощи критерия Манна–Уитни, при  $p < 0,00833$

\* significance of differences between the study group and comparison groups calculated using the Mann–Whitney test at  $p < 0.00833$

ственности (низкодифференцированные формы с оценкой по шкале Глисона  $\geq 8$ ) [13].

Повышение уровня реакции в опухолевых клетках ПКР G1, G2 с ацинарной аденокарциномой предстательной железы 6–7 баллов по шкале Глисона в 2 раза обусловлено системным влиянием HIF-1 $\alpha$ , продуцируемого опухолевыми клетками почки, на стимуляцию онкогенеза в железистом эпителии предстательной железы.

Снижение степени дифференцировки клеток в группе ПМЗН обусловлено нарушением синтеза биологически активных веществ, в том числе HIF-1 $\alpha$ , играющего роль антионкогена в опухолевых клетках почки, однако за счет наличия в организме аденокарциномы предстательной железы иммуногистохимическая реакция HIF-1 $\alpha$  возрастала по сравнению с таковой при одиночном почечно-клеточном раке, где происходило ее снижение.

Таблица 3 | Table 3

Сравнение степени иммуногистохимической реакции маркера HIF-1 $\alpha$  в ПМЗН с аналогичным одиночным злокачественным новообразованием | Comparison of the HIF-1 $\alpha$  reaction in multiple primary malignancies with an identical single malignant neoplasm

Степень злокачественности ПКР по ISUP   Cancer grade of renal cell carcinoma according to ISUP	Реакция HIF-1 $\alpha$   HIF-1 $\alpha$ reaction								Степень злокачественности рака предстательной железы по Gleason   Gleason grade of prostate malignancy
	ОЗН почки   kidney single malignancy (A)		ПМЗН   Multiple primary malignancies				ОЗН предстательной железы   prostate single malignancy (D)		
	ц / с	я / п	почка   kidney (B)		предстательная железа   prostate (C)		ц / с	я / п	
ц / с			я / п	ц / с	я / п				
G1	1+	0	2+	2+	2+	2+	1+	0	≤6
					1+	0	0	0	7
					1+	1+	2+	0	≥8
G2	1+	0	3+	1+	3+	1+	1+	0	≤6
					2+	1+	0	0	7
					1+	0	2+	0	≥8
G3	0	0	1+	0	1+	0	1+	0	≤6
					1+	0	0	0	7
					1+	0	2+	0	≥8
G4	0	0	1+	0	1+	0	1+	0	≤6
					1+	0	0	0	7
					2+	0	2+	0	≥8

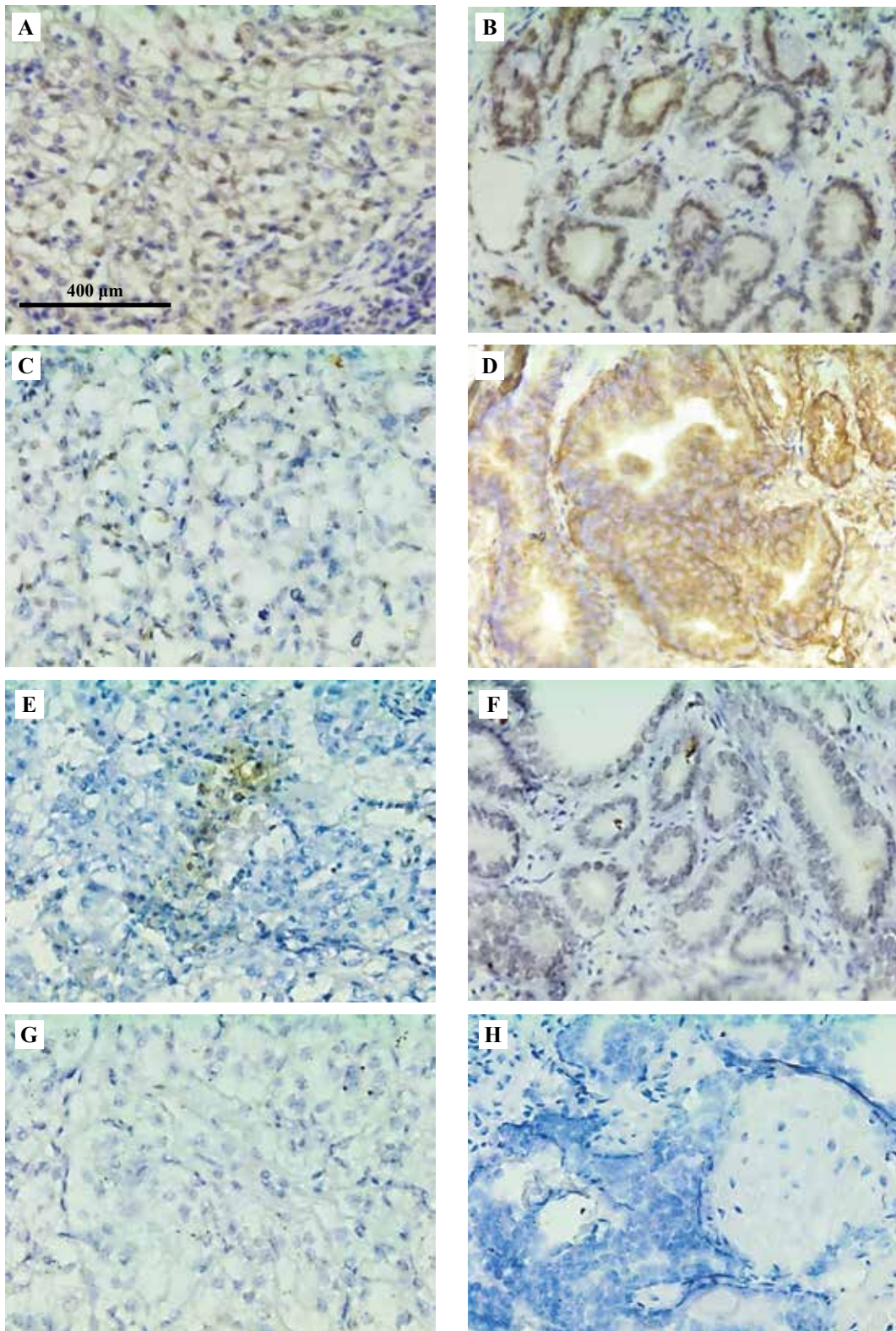
\*A, B, C, D – исследуемые группы, иллюстрируемые на рис. 1 | \*A, B, C, D are the study groups in fig. 1;  
ц / с – цитоплазматическая реакция | cytoplasmic reaction | я / п – ядерная реакция | nuclear reaction

Таблица 4 | Table 4

Сравнение степени иммуногистохимической реакции маркера ARNT в ПМЗН с аналогичным одиночным злокачественным новообразованием | Comparison of ARNT reaction in multiple primary malignancies with an identical single malignant neoplasm

Степень злокачественности ПКР по ISUP   Cancer grade of renal cell carcinoma according to ISUP	Реакция ARNT / ARNT reaction								Степень злокачественности рака предстательной железы по Gleason   Gleason grade of prostate cancer malignancy
	ОЗН почки   kidney single malignancy (E)		ПМЗН / Multiple primary malignancies				ОЗН предстательной железы   prostate single malignancy (H)		
	ц / с	я / п	почка   kidney (F)		предстательная железа   prostate (G)		ц / с	я / п	
ц / с			я / п	ц / с	я / п				
G1	1+	0	2+	2+	2+	0	1+	0	≤6
					2+	0	1+	0	7
					1+	0	2+	0	≥8
G2	0	0	2+	1+	2+	0	1+	0	≤6
					1+	0	1+	0	7
					0	0	2+	0	≥8
G3	0	0	1+	0	1+	0	1+	0	≤6
					0	0	1+	0	7
					0	0	2+	0	≥8
G4	0	0	0	0	1+	0	1+	0	≤6
					0	0	1+	0	7
					0	0	2+	0	≥8

\*E, F, G, H – исследуемые группы, иллюстрируемые на рис. 1 | \*E, F, G, H are the study groups illustrated in fig. 1;  
ц / с – цитоплазматическая реакция | cytoplasmic reaction | я / п – ядерная реакция | nuclear reaction



*Рис. 1.* Иммуногистохимическая картина в ПМЗН почки, предстательной железы и одиночных опухолях данных локализаций. А, В – реакция HIF-1 $\alpha$  в ПМЗН почки и предстательной железы; С, D – реакция HIF-1 $\alpha$  в ОЗН почки и предстательной железы; Е, F – реакция ARNT в ПМЗН почки и предстательной железы; G, H – реакция ARNT в ОЗН почки и предстательной железы.  $\times 200$

*Fig. 1.* Immunohistochemical pattern in multiple primary and single malignancies in the kidney and prostate.

A, B – HIF-1 $\alpha$  reaction in multiple primary malignancies of the kidney and prostate; C, D – HIF-1 $\alpha$  reaction in a single malignancy of the kidney and prostate; E, F – ARNT reaction in multiple primary malignancies of the kidney and prostate; G, H – ARNT reaction in a single malignancy of the kidney and prostate.  $\times 200$



ARNT является конститутивным синтезируемым веществом, связывающим HIF-1 $\alpha$ . Этот комплекс импортируется в ядро и активирует транскрипцию широкого спектра генов, направленных на устранение гипоксических условий в ткани. В опухолевых клетках отсутствие ядерной иммуногистохимической реакции данного маркера, но наличие цитоплазматической позволяет судить о присутствии свободного ARNT в цитоплазме опухолевых клеток, при связывании с HIF-1 $\alpha$  он перестает выявляться иммуногистохимически, так как образует комплексное соединение с HIF-1 $\alpha$  [14, 15].

### Заключение

Уровень цитоплазматической и ядерной реакции HIF-1 $\alpha$  в первично-множественных злокачественных новообразованиях преобладал над уровнем HIF-1 $\alpha$  в одиночных злокачественных новообразованиях почки и предстательной железы. Повышение уровня иммуногистохимической реакции в опухолевых клетках в 2 раза наблюдалось при сочетании светлоклеточного почечно-клеточного рака G1, G2 с ацинарной аденокарциномой предстательной железы 6–7 баллов по шкале Глисона.

В первично-множественных злокачественных новообразованиях, включающих светлоклеточный почечно-клеточный рак G3–G4, наблюдались уменьшение HIF-1 $\alpha$  по сравнению с первично-множественными злокачественными новообразованиями с почечно-клеточным раком G1–G2 и нарастание ядерной экспрессии по сравнению с одиночным почечно-клеточным раком G3–G4. При этом в ацинарной аденокарциноме предстательной железы изменения в реакции HIF-1 $\alpha$  не обнаружены.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.М. Мылников, А.Б. Бучарская, Г.Н. Маслякова.  
Сбор и обработка материала – А.М. Мылников, Д.А. Мудрак.  
Написание текста – А.М. Мылников.  
Редактирование – А.Б. Бучарская, Г.Н. Маслякова.

### Author contribution

Conceived the study and designed the experiment – А.М. Mylnikov, А.В. Bucharskaya, G.N. Maslyakova.  
Collected the data and performed the analysis – А.М. Mylnikov, Д.А. Mudrak.  
Wrote the paper – А.М. Mylnikov.  
Edited the manuscript – А.В. Bucharskaya, G.N. Maslyakova.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that there is no conflict of interest.

### Литература/References

1. *Vaupel P, Mayer A.* Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26(2):225–39. DOI: 10.1007/s10555-007-9055-1.
2. *Harris AL.* Hypoxia – a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(1):38–47. DOI: 10.1038/nrc704.
3. *Huang M, Du H, Zhang L, Che H, Liang C.* The association of HIF-1 $\alpha$  expression with clinicopathological significance in prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:2809–16. DOI: 10.2147/CMAR.S161762.
4. *Schödel J, Grampp S, Maher ER, Moch H, Ratcliffe PJ, Russo P et al.* Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factors, and renal cancer. *Eur Urol.* 2016;69(4):646–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.007.
5. *Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, Lee S, Torres-Cabala C, Chung YL et al.* HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: novel role of fumarate in regulation of HIF stability. *Cancer Cell.* 2005;8(2):143–53. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.06.017.
6. *Kim CM, Vocke C, Torres-Cabala C, Yang Y, Schmidt L, Walther M et al.* Expression of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  and 2 $\alpha$  in genetically distinct early renal cortical tumors. *J Urol.* 2006;175(5):1908–14. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00890-6.
7. *Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD et al.* Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- $\alpha$  prolyl hydroxylase. *Cancer Cell.* 2005;7(1):77–85. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.11.022.
8. *Monsef N, Soller M, Panagopoulos I, Abrahamsson PA.* HIF1 $\alpha$  isoforms in benign and malignant prostate tissue and their correlation to neuroendocrine differentiation. *BMC Cancer.* 2010;10:385. DOI: 10.1186/1471-2407-10-385.
9. *Chen Z, Han F, Du Y, Shi H, Zhou W.* Hypoxic microenvironment in cancer: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):70. DOI: 10.1038/s41392-023-01332-8.
10. *Мылников А.М., Маслякова Г.Н.* Эпидемиологический обзор первично-множественных злокачественных новообразований предстательной железы, почки и мочевого пузыря. *Онкоурология.* 2023;19(1):160–168. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-160-168.  
*Mylnikov AM, Maslyakova GN.* Epidemiological review of multiple primary malignant neoplasms of the prostate, kidney, and bladder. *Onkourologiya = Cancer Urology.* 2023;19(1):160–168 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-160-168.
11. *Raval RR, Lau KW, Tran MG, Sowter HM, Mandriota SJ, Li JL et al.* Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma. *Mol Cell Biol.* 2005;25(13):5675–86. DOI: 10.1128/MCB.25.13.5675-5686.2005.
12. *Shen C, Beroukhi R, Schumacher SE, Zhou J, Chang M, Signoretti S et al.* Genetic and functional studies implicate HIF1 $\alpha$  as a 14q kidney cancer suppressor gene. *Cancer Discov.* 2011;1(3):222–35. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0098.
13. *Keith B, Johnson RS, Simon MC.* HIF1 $\alpha$  and HIF2 $\alpha$ : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer.* 2011;12(1):9–22. DOI: 10.1038/nrc3183.
14. *Wenger RH, Stiehl DP, Camenisch G.* Integration of oxygen signaling at the consensus HRE. *Sci STKE.* 2005;2005(306):re12. DOI: 10.1126/stke.3062005re12.
15. *Schödel J, Oikonomopoulos S, Ragoussis J, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Mole DR.* High-resolution genome-wide mapping of HIF-binding sites by ChIP-seq. *Blood.* 2011;117(23):e207–17. DOI: 10.1182/blood-2010-10-314427.

**Информация об авторах**

Артем Михайлович Мыльников – ассистент кафедры патологической анатомии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского.

Алла Борисовна Бучарская – доктор биологических наук, руководитель центра коллективного пользования экспериментальной онкологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского.

Дмитрий Андреевич Мудрак – ассистент кафедры патологической анатомии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского.

Галина Никифоровна Маслякова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского.

**Author information**

Artyom M. Mylnikov – Assistant, Anatomic Pathology Department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-2433-8228>

Alla B. Bucharskaya – Dr. Sci. (Biol.), Head of the Experimental Oncology Center, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0503-6486>

Dmitry A. Mudrak – Assistant, Anatomic Pathology Department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7399-9204>

Galina N. Maslyakova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Anatomic Pathology Department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8834-1536>

## Рост неостриатума во время плодного периода развития человека

*А.Е. Прощина, Е.О. Грушецкая, О.С. Годовалова, А.С. Харламова,  
Ю.С. Кривова, Д.А. Отлыга, Е.Г. Отлыга, Г.А. Сонин, С.В. Савельев*

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

**Резюме.** *Введение.* Неостриатум – обширная подкорковая область головного мозга, включающая в себя хвостатое ядро и скорлупу и играющая важную роль в формировании двигательных функций. Морфометрические исследования развития неостриатума человека во время пренатального периода немногочисленны, что является препятствием для оценки морфогенеза этой области мозга. Целью работы было исследование объема хвостатого ядра и скорлупы для уточнения нормальной динамики развития неостриатума человека во время плодного периода.

*Материалы и методы.* На серийных срезах головного мозга восьми плодов человека с 12-й по 30-ю неделю гестационного развития, окрашенных гистологическими методами, были вычислены объем хвостатого ядра и скорлупы.

*Результаты.* С 12-й по 30-ю неделю гестационного развития объем хвостатого ядра увеличивается более чем в 400 раз, а скорлупы в 250 раз. Полученные данные сопоставимы с результатами работ, полученных как при помощи классических гистологических, так и современных неинвазивных методов визуализации. По всей видимости, это совпадение связано с большой плотностью расположения нейробластов в неостриатуме во время плодного периода, что нивелирует артефакты проводки, связанные с обезвоживанием образца.

*Заключение.* Быстрый темп нейрогенеза неостриатума во время пренатального развития человека свидетельствует о первостепенной важности формирования двигательных функций. Накопление данных о нормальном развитии хвостатого ядра и скорлупы может внести вклад в раннюю диагностику моторных нарушений.

**Ключевые слова:** хвостатое ядро, скорлупа, базальные ганглии, развитие мозга человека

**Для корреспонденции:** Александра Евгеньевна Прощина. E-mail: proshchina@yandex.ru

**Для цитирования:** Прощина А.Е., Грушецкая Е.О., Годовалова О.С., Харламова А.С., Кривова Ю.С., Отлыга Д.А., Отлыга Е.Г., Сонин Г.А., Савельев С.В. Рост неостриатума во время плодного периода развития человека. Клини. эксп. морфология. 2025;14(2):36–42. DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.36-42.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-15-00172.

Статья поступила 04.09.2024. Получена после рецензирования 10.10.2024. Принята в печать 02.12.2024.

## Developmental growth of the human neostriatum during fetal stages

*A.E. Proshchina, E.O. Grushetskaya, O.S. Godovalova, A.S. Kharlamova,  
Yu.S. Krivova, D.A. Otlyga, E.G. Otlyga, G.A. Sonin, S.V. Saveliev*

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”, Moscow, Russia

**Abstract.** *Introduction.* The neostriatum is a large subcortical brain area that includes the caudate nucleus and putamen and plays a crucial role in motor function. There are few studies on the development of the human neostriatum in the prenatal period, which makes it difficult to understand the morphogenesis of this region. The aim of this study was to investigate the volumes of the caudate and putamen in order to understand the normal development of the neostriatum during fetal stages.

*Materials and methods.* The volumes of the caudate nucleus and putamen were measured on serial sections of the brains of 8 human fetuses between weeks 12 and 30 of gestational development. The sections were histologically stained.

*Results.* Between weeks 12 and 30 of gestation, the caudate nucleus and putamen volumes increased by more than 400 and 250 times, respectively. These data are comparable to the results obtained using both classical histological methods and modern noninvasive imaging techniques. This similarity is likely to be



due to high density of neuroblasts in the neostriatum during fetal development, which eliminates artifacts associated with sample dehydration.

**Conclusion.** The rapid rate of neurogenesis in the neostriatum during human prenatal development indicates the crucial importance of motor development. Accumulating data on the normal development of the caudate nucleus and putamen could contribute to early diagnosis of motor disorders.

**Keywords:** caudate nucleus, putamen, basal ganglia, human brain development

**Corresponding author:** Alexandra E. Proshchina. E-mail: proshchina@yandex.ru

**For citation:** Proshchina A.E., Grushetskaya E.O., Godovalova O.S., Kharlamova A.S., Krivova Yu.S., Otyga D.A., Otyga E.G., Sonin G.A., Saveliev S.V. Developmental growth of the human neostriatum during fetal stages. *Clin. exp. morphology.* 2025;14(2):36–42 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.36-42.

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 22-15-00172.

**Received** 04.09.2024. **Received in revised form** 10.10.2024. **Accepted** 02.12.2024.

## Введение

Базальные ядра (БЯ, базальные ганглии, *nuclei basalis*) играют важную роль в регуляции моторных функций. Дисфункция БЯ, которая может возникать вследствие болезней или травм, приводит к разнообразным нарушениям двигательных навыков. Еще в первой половине XX века была установлена взаимосвязь патологических изменений БЯ с возникновением непроизвольных движений (гиперкинезов), включая хорею, баллизм, атетоз, дистонию и трудности при выполнении произвольных движений при паркинсонизме [1, 2].

Неостриатум (дорсальный стриатум), крупнейшая подкорковая структура мозга млекопитающих, является частью БЯ. Неостриатум включает в себя хвостатое ядро (ХЯ, *nucleus caudatus*) и скорлупу (Ск, *putamen*). Помимо связей с корой и таламусом неостриатум образует многочисленные реципрокные связи с дофаминергическими нейронами черной субстанции и, таким образом, участвует в осуществлении целенаправленного поведения, а также обучении моторным навыкам. Обнаружено, что неостриатум взрослых млекопитающих неоднороден как в химическом, так и цитоархитектоническом отношении. Эта гетерогенность была продемонстрирована с помощью различных иммуногистохимических и цитохимических маркеров и у плодов человека [3]. Однако недостаточно изучено, как эта неоднородность возникает в процессе развития [4].

Морфометрический анализ во время внутриутробного развития имеет решающее значение для оценки нормального роста мозга [5], что представляет интерес для своевременной диагностики различных патологий, а также биологии развития в целом [6]. До недавнего времени морфометрический анализ неостриатума был доступен только при применении классических гистологических методов. Из-за кропотливости такой обработки эти исследования остаются крайне немногочисленными. Сегодня развитие неостриатума можно изучать с использованием как прижизненной, так и посмертной магнитно-резонансной томографии [5]. С определенными ограничениями возможны и визуализация, и измерение размеров неостриатума плода человека при помощи трансвагинальной 3D нейросонографии [7]. Тем не менее до сих пор развитие не-

остриатума морфометрически изучено недостаточно, а результаты, полученные разными способами, нуждаются в сопоставлении.

Целью данного исследования являлся морфометрический анализ неостриатума, включая ХЯ и Ск, во время нормального плодного развития мозга человека с целью уточнения динамики роста этих структур.

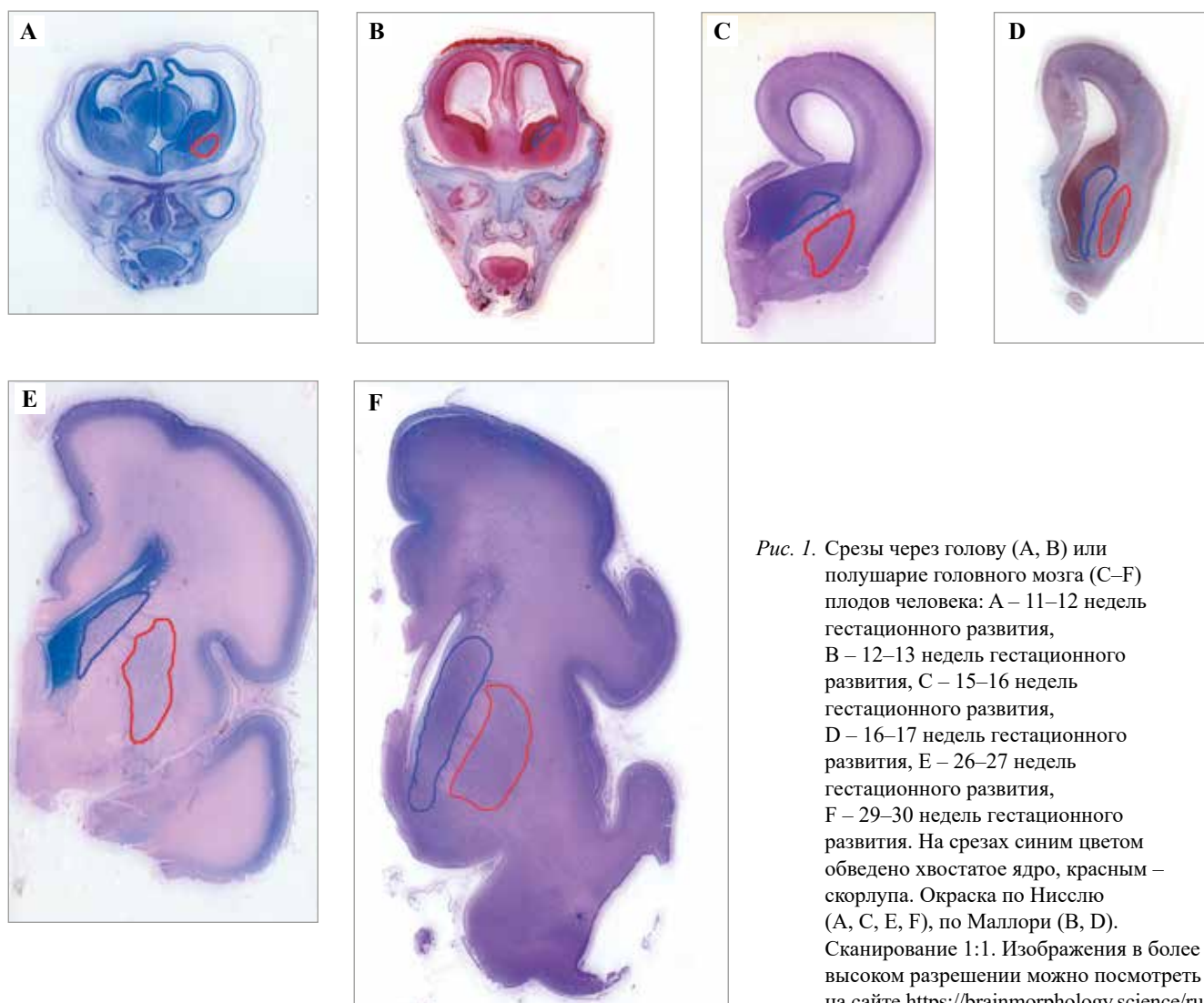
## Материалы и методы

Исследование выполнено на аутопсийном материале головного мозга восьми плодов человека с 12-й по 30-ю неделю гестационного развития (гр) из коллекции лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского [8]. Работа одобрена локальным этическим комитетом НИИ морфологии человека (№ 33(9) от 07.02.2022). Возраст эмбрионов и плодов оценивали на основании анамнеза (дата последней менструации, протоколы ультразвукового исследования), а затем определяли по весу/росту и теменно-копчиковой длине (ТКД) в соответствии с таблицами определения возраста для фетального периода [9]. Критерием включения было отсутствие клинических или посмертных признаков патологии головного мозга.

В зависимости от возраста плодов получали тотальные препараты головы целиком или одного из полушарий головного мозга. Образцы обрабатывали рутинными гистологическими методами и делали полные серии фронтальных срезов толщиной 10 мкм (до 20 недель гр) или 20 мкм (после 20 недель гр). Каждый 10-й (для плодов до 20 недель гр) или 25-й срез (после 20-й недели) окрашивали по одной из традиционных гистологических методик (по Ниссло, гематоксилином и эозином, по Маллори).

Для объемного анализа структур были отобраны срезы, содержащие ХЯ и Ск, расположенные через равные промежутки.

Для каждого образца мозга сделаны сканы выбранных срезов при одинаковом увеличении (1:1). Препараты оцифровывали на сканере Canon Pixma MG 25405 (Canon, Япония) с разрешением 600 dpi. На сканах срезов обводили границы ХЯ и Ск в одном из полушарий (рис. 1) и проводили измерение выделен-



*Рис. 1.* Срезы через голову (А, В) или полушарие головного мозга (С–F) плодов человека: А – 11–12 недель гестационного развития, В – 12–13 недель гестационного развития, С – 15–16 недель гестационного развития, D – 16–17 недель гестационного развития, E – 26–27 недель гестационного развития, F – 29–30 недель гестационного развития. На срезах синим цветом обведено хвостатое ядро, красным – скорлупа. Окраска по Нисслю (А, С, E, F), по Маллори (В, D). Сканирование 1:1. Изображения в более высоком разрешении можно посмотреть на сайте <https://brainmorphology.science/ru/>

*Fig. 1.* Cross-sectional views of the head (A, B) and cerebral hemisphere (C–F) of human fetuses (in the weeks of gestational development): A – 11–12, B – 12–13, C – 15–16, D – 16–17, E – 26–27, F – 29–30. The caudate nucleus is highlighted in blue, while the putamen is marked in red. Nissl staining (A, C, E, F), Mallory stain (B, D). Scanning: 1:1. High-resolution section images are available for viewing at <https://brainmorphology.science/>

ной площади при помощи программы ImageJ (v.1.54f, НИИ, США).

Объемы были рассчитаны, исходя из толщины срезов, числа срезов, содержащих ХЯ и Ск, и площади, занимаемой этими структурами на срезе, по формуле:

$$V = \Sigma Sn \times m \times d,$$

где  $V$  – объем структуры,  $\Sigma Sn$  – сумма площадей измеренных срезов,  $m$  – число, указывающее, с каким интервалом были взяты срезы (например, каждый 25-й),  $d$  – толщина срезов.

### Результаты

Объем ХЯ и Ск плодов человека на сроке от 11 до 30 недель гр представлен в таблице.

На сроке 11–12 недель гр на гистологических срезах даже при небольшом увеличении можно выявить

головку ХЯ в области вентрального прогиба возвышений латеральных желудочков (ганглиозных бугорков) в виде достаточно плотного скопления нейробластов (однако более разреженных, чем в ганглиозных бугорках). Ск отделена от ХЯ внутренней капсулой и четко выделяется на гистологических срезах (рис. 1 А).

На 12–13-й неделе гр головка ХЯ увеличивается в размерах, в то время как его хвост еще недостаточно выражен. В Ск появляются признаки разделения на островки (с более плотной группировкой нейробластов) и окружающий их матрикс. Объем ХЯ вырастает в 3 раза, а скорлупы в 4 раза по сравнению с 11–12 неделями гр.

На 14–17-й неделе процессы роста и развития ХЯ и Ск продолжают: в ХЯ становится возможным выделить хвостовую часть, в Ск разделение на островки и матрикс становится еще более выраженным. Объем

**Объем хвостатого ядра и скорлупы на разных сроках фетального развития человека | The caudate nucleus and putamen volumes at different stages of human fetal development**

№	Рост, мм   Height, mm	Возраст, недели гестационного развития   Age, gestational weeks	Объем хвостатого ядра, мм <sup>3</sup>   Caudate nucleus volume, mm <sup>3</sup>	Объем скорлупы, мм <sup>3</sup>   Putamen volume, mm <sup>3</sup>	Общий объем неостриатума, мм <sup>3</sup>   Total Neostriatum volume, mm <sup>3</sup>
1	ТКД 48   CRL 48	11–12	0,99	2,07	3,06
2	ТКД 60   CRL 60	12–13	3,25	8,48	11,73
3	ТКД 90   CRL 90	14–15	9,21	19,42	28,63
4	Нет данных   Not available	15–16	9,55	21,02	30,57
5	ТКД 115   CRL 115	16–17	15,22	37,02	52,24
6	230	20–21	104,31	98,29	202,6
7	310	26–27	102,36	169	271,36
8	390	29–30	399,27	551,51	950,78

ТКД – теменно-копчиковая длина | CRL – crown-rump length

ХЯ возрастает в 5 раз, а Ск в 4 раза по сравнению с 12–13-й неделей гр. К 20-й неделе объем ХЯ возрастает еще примерно в 7 раз, а Ск в 2,5 раза. Таким образом, на сроке с 10-й по 20-ю неделю гр объем ХЯ вырастает более чем в 100 раз, Ск примерно в 36 раз, а общий объем неостриатума в 66 раз.

С 21-й по 30-ю неделю гр нейроны неостриатума, смешанные с многочисленными нейробластами, остаются по-прежнему незрелыми и имеют относительно крупное клеточное ядро и небольшое количество цитоплазмы. Тельца Ниссля едва заметны. Объем ХЯ возрастает с 20-й по 30-ю неделю гр еще в 4 раза, а Ск в 5 раз.

### Обсуждение

Процессы клеточной миграции начинаются в области неостриатума человека на 14-й стадии развития по Карнеги (ТКД 5–7 мм, 7-я неделя гр) [7]. К сожалению, развитие этой области у человека еще недостаточно хорошо изучено по сравнению с грызунами.

Детальный анализ временного градиента происхождения клеток неостриатума крысы был проведен в 1990-х годах. Однако прямое сравнение развития этой области у грызунов и человека невозможно: у крыс ХЯ и Ск образуют единый комплекс (так называемый каудатопутамен), в то время как у человека эти структуры разделены. Впрочем, считается, что основные паттерны их развития можно сопоставить. ХЯ и прекоммиссуральную часть Ск у человека можно соотнести с дорсолатеральной частью комплекса ХЯ и Ск крысы, а посткоммиссуральную часть Ск человека с вентролатеральной частью комплекса у грызунов. У крыс вентролатеральная часть развивается несколько раньше, чем дорсолатеральная, но с некоторым пересечением во времени. У человека зачаток Ск образуется из лате-

рального возвышения желудочков (латерального ганглиозного бугорка) на сроке между 18-й (конец 9-й недели гр) и 21-й стадиями по Карнеги, а развитие ХЯ несколько запаздывает и происходит на сроке между 19-й (начало 10-й недели гр) и 23-й стадиями [10, 11]. Сейчас эта концепция дополняется с учетом данных геноархитектоники [2]. Тем не менее к концу эмбрионального периода у человека ХЯ и Ск уже хорошо выявляются [7].

В нашей работе эмбриональный период развития не изучался. Однако и на самых ранних этапах плодного развития, на 11–12-й неделе гр, ХЯ и Ск уже хорошо идентифицировались, при этом Ск была лучше выражена на срезах.

При примененном нами способе сканирования на цифровых изображениях выходит получить разрешение, при котором в 1 мм содержится 23,6 пикселя, тогда как на МРТ-сканах разрешение обычно не превышает 1 пиксель на 1 мм. При помощи МРТ головку ХЯ и Ск удастся выявить в виде плохо очерченной области со значительно сниженной интенсивностью сигнала с 14–15-й недели гр. На сроке 15–22 недель головка ХЯ увеличивается в размерах. На МРТ-сканах она хорошо выявляется на уровне межжелудочкового отверстия, в то время как хвост ХЯ сливается с внутренней капсулой [5]. На гистологических препаратах хвост ХЯ можно выявить даже при прямом сканировании, как это было сделано в нашей работе.

T. Takakuwa et al. [5] установили, что объем ХЯ и Ск на сроке от 10 до 20 недель гр линейно увеличивается. Полученные нами на гистологическом материале данные очень хорошо согласуются с данными этой группы авторов, несмотря на то, что они использовали МРТ-сканирование. По всей видимости, такое совпадение

результатов может быть связано с высокой плотностью расположения нейробластов в неостриатуме, что нивелирует артефакты, связанные с обезвоживанием и, как следствие, неравномерным сжатием образцов мозга во время гистологической проводки. С другой стороны, данные, полученные при помощи неинвазивных методов, могут быть недостаточно полными из-за низкого разрешения и отсутствия цитоархитектонического контроля. Ранее нами уже было показано, что результаты морфометрических измерений на гистологических препаратах коллекции хорошо согласуются с источниками литературы [12]. В новом исследовании результаты хорошо совпадали как с данными, полученными другими авторами с использованием гистологических методов [13], так и с помощью МРТ. Однако число работ по изучению пренатального развития неостриатума (и, соответственно, число исследованных образцов) крайне невелико, и требуется как дальнейшее морфометрическое изучение его роста, так и сопоставление классических гистологических и неинвазивных методов визуализации на более обширном материале для учета влияния артефактов фиксации и проводки. Перспективна в этом плане верификация результатов, полученных разными методами на одном и том же плоде. Особенно важными эти исследования становятся в свете определения пределов изменчивости (пластичности) неостриатума.

Одним из способов нивелировать влияние артефактов гистологической проводки является исследование не абсолютных, а относительных величин. В нашем исследовании показано, что объем ХЯ с 11-й по 20-ю неделю возрастает более чем в 100 раз, а с 20-й по 30-ю неделю гр дополнительно в 4 раза, то есть суммарно с 10-й по 30-ю неделю в 400 раз. Объем Ск возрастает на соответствующих сроках в 36 и 5 раз (суммарно в 180 раз). По данным литературы, к рождению суммарный объем неостриатума может достигать 1500 мм<sup>3</sup> [14]. Таким образом с 30-й по 40-ю неделю темпы роста неостриатума несколько снижаются, при этом неостриатум увеличивается только в 1,5 раза.

У взрослых людей средние варианты (определенные гистологически) объема ХЯ достигают 3089–3920 мм<sup>3</sup>, а Ск 3280–3827 мм<sup>3</sup>. Крайние варианты объема ХЯ могут различаться у взрослых людей более чем в 2 раза, а Ск в 3,7 раза [15]. Интересно, что и у взрослых людей данные по объему ХЯ и Ск хорошо согласуются с данными МРТ [16]. Кроме индивидуальной изменчивости ХЯ и Ск выявлены различия этих структур в правом и левом полушарии у одного индивидуума [14–17]. В ряде работ показаны половые и возрастные отличия [14, 16, 17].

Хотя в нашем исследовании было использовано малое количество образцов для каждого срока, что не позволяет учитывать индивидуальную и половую изменчивость, а также межполушарную асимметрию, увеличение объема неостриатума в пренатальном развитии очевидно перекрывает как эти различия, так

и разницу объема, вызванную использованием при измерении разных методов. По всей видимости, объем структур неостриатума может быть использован в качестве дополнительного критерия гестационной зрелости при определении возраста плода. Кроме этого, проведение морфометрического анализа внутриутробного развития мозга плода человека важно для оценки нормального роста. В последнее время появились данные о вовлечении структур неостриатума в патогенез аутизма и шизофрении [18]. Считается, что объем ХЯ увеличивается при расстройствах аутистического спектра и связан с ограниченным и повторяющимся поведением. Тем не менее динамика объема ХЯ при таком поведении у маленьких детей остается неизученной.

### Заключение

Быстрые темпы нейрогенеза неостриатума во время пренатального развития человека указывают на первостепенную важность формирования моторных функций. Накопление данных о нормальном развитии хвостатого ядра и скорлупы может способствовать ранней диагностике двигательных расстройств. Это также внесет вклад в развитие новой тенденции в науках, связанных с пренатальным развитием человека, по переносу результатов исследований *ex vivo* на исследования *in vivo* с использованием неинвазивных технологий. Для преодоления разрыва между данными, полученными разными методами, мы создаем Атлас развития мозга человека. С частью образцов, описанных в нашем исследовании, можно ознакомиться на специальном сайте проекта <https://brainmorphology.science.ru/>. Дополнительное значение эти данные приобретают в связи с развитием новой области медицины – внутриутробной хирургии плода.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – С.В. Савельев, А.Е. Прошина, А.С. Харламова, О.С. Годовалова.  
Сбор и обработка материала – О.С. Годовалова, А.С. Харламова, Ю.С. Кривова, А.Е. Прошина, Е.О. Грушецкая, Д.А. Отлыга, Е.Г. Отлыга, Г.А. Сонин.  
Анализ данных – А.С. Прошина, А.С. Харламова, О.С. Годовалова, Е.О. Грушецкая.  
Написание текста – А.Е. Прошина, Ю.С. Кривова, Е.О. Грушецкая.  
Редактирование – А.Е. Прошина, Е.О. Грушецкая, О.С. Годовалова, А.С. Харламова, Ю.С. Кривова, Д.А. Отлыга, Е.Г. Отлыга, Г.А. Сонин, С.В. Савельев.

### Author contribution

Conceived the study and designed the experiment – S.V. Saveliev, A.E. Proshchina, A.S. Kharlamova, O.S. Godovalova.  
Collected the data – O.S. Godovalova, A.S. Kharlamova, Yu.S. Krivova, A.E. Proshchina, E.O. Grushetskaya, D.A. Otlyga, E.G. Otlyga, G.A. Sonin.  
Performed the analysis – A.E. Proshchina, A.S. Kharlamova, O.S. Godovalova, E.O. Grushetskaya.  
Wrote the paper – A.E. Proshchina, Yu.S. Krivova, E.O. Grushetskaya.  
Edited the manuscript – A.E. Proshchina, E.O. Grushetskaya, O.S. Godovalova, A.S. Kharlamova, Yu.S. Krivova, D.A. Otlyga, E.G. Otlyga, G.A. Sonin, S.V. Saveliev.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

**Благодарность.** Авторы выражают признательность всем сотрудникам лаборатории развития нервной системы, которые участвовали в создании коллекции.

**Acknowledgment.** The authors would like to express their gratitude to all the staff members of the Laboratory of Nervous System Development who contributed to the creation of this collection.

## Литература/References

1. Yanagisawa N. Functions and dysfunctions of the basal ganglia in humans. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2018;94(7):275–304. DOI: 10.2183/pjab.94.019.
2. Del Rey NL, García-Cabezas MÁ. Cytology, architecture, development, and connections of the primate striatum: hints for human pathology. *Neurobiol Dis.* 2023;176:105945. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105945.
3. Vuksić M, Rados M, Kostović I. Structural basis of developmental plasticity in the corticostriatal system. *Coll Antropol.* 2008;32 Suppl 1:155–9. PMID: 18405076.
4. Kostović I, Džaja D, Raguž M, Kopic J, Blažević A, Krsnik Ž. Transient compartmentalization and accelerated volume growth coincide with the expected development of cortical afferents in the human neostriatum. *Cereb Cortex.* 2022;33(2):434–57. DOI: 10.1093/cercor/bhac076.
5. Takakuwa T, Shiraishi N, Terashima M, Yamanaka M, Okamoto I, Imai H et al. Morphology and morphometry of the human early foetal brain: a three-dimensional analysis. *J Anat.* 2021;239(2):498–516. DOI: 10.1111/joa.13433.
6. Boitor-Borza D, Kovacs T, Stamatian F. Ganglionic eminence within the early developed brain visualized by 3D transvaginal ultrasound. *Med Ultrason.* 2015;17(3):289–94. DOI: 10.11152/nu.2013.2066.173.rbb.
7. Altmann R, Rechberger T, Altmann C, Hirtler L, Scharnreiter I, Stelzl P et al. Development of the prosencephalic structures, ganglionic eminence, basal ganglia and thalamus at 11+3 to 13+6 gestational weeks on 3D transvaginal ultrasound including normative data. *Brain Struct Funct.* 2023;228(9):2089–101. DOI: 10.1007/s00429-023-02679-y.
8. Proshchina A, Kharlamova A, Krivova Y, Godovalova O, Otyga D, Gulimova V et al. Neuromorphological Atlas of Human Prenatal Brain Development: white paper. *Life (Basel).* 2023;13(5):1182. DOI: 10.3390/life13051182.
9. Gilbert-Barnes E, Spicer DE, Steffensen TS. Pediatric autopsy: fetus, newborn, and child. In: E Gilbert-Barnes, DE Spicer, TS Steffensen (eds.). *Handbook of pediatric autopsy pathology.* 2nd ed. New York: Springer, 2014. P. 7–83. DOI: 10.1007/978-1-4614-6711-3\_2.
10. Hamasaki T, Goto S, Nishikawa S, Ushio Y. Neuronal cell migration for the developmental formation of the mammalian striatum. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003;41(1):1–12. DOI: 10.1016/s0165-0173(02)00216-3.
11. Freeman TB, Sanberg PR, Isacson O. Development of the human striatum: implications for fetal striatal transplantation in the treatment of Huntington's disease. *Cell Transplant.* 1995;4(6):539–45. DOI: 10.1177/096368979500400604.
12. Прощина А.Е., Харламова А.С., Кривова Ю.С., Годовалова О.С., Савельев С.В. Формирование транзиторных зон в дорсомедиальной и дорсолатеральной неокортикальных областях в раннем развитии человека. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2024;13(3):34–41. DOI: 10.31088/CEM2024.13.3.34-41. Proshchina AE, Kharlamova AS, Krivova YuS, Godovalova OS, Savelyev SV. Delineation of transient zones in dorsolateral and dorsomedial neocortical areas in early human development. *Clinical and experimental morphology.* 2024;13(3):34–41 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.3.34-41.
13. Nakae Y, Goto N, Nara T. Development of the human putamen: a morphometric study. *Acta Anat (Basel).* 1990;137(3):272–7. DOI: 10.1159/000146831.
14. Murphy GM Jr. The human corpus striatum and dentate nucleus: volumetric analysis for hemispheric asymmetries, sex differences, and aging changes. *Exp Neurol.* 1985;89(1):134–45. DOI: 10.1016/0014-4886(85)90271-7.
15. Зворыкин В.П. Вариабельность размеров неостриатума у людей разного пола и возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1982;82(8):54–57. PMID: 7136380. Zvorykin VP. Variability of the size of the neostriatum in persons of different sexes and ages. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 1982;82(8):54–57 (In Russ.). PMID: 7136380.
16. Gunning-Dixon FM, Head D, McQuain J, Acker JD, Raz N. Differential aging of the human striatum: a prospective MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(8):1501–7. PMID: 9763385.
17. Abedelahi A, Hasanzadeh H, Hadizadeh H, Joghataie MT. Morphometric and volumetric study of caudate and putamen nuclei in normal individuals by MRI: effect of normal aging, gender and hemispheric differences. *Pol J Radiol.* 2013;78(3):7–14. DOI: 10.12659/PJR.889364.
18. Qiu T, Chang C, Li Y, Qian L, Xiao CY, Xiao T et al. Two years changes in the development of caudate nucleus are involved in restricted repetitive behaviors in 2-5-year-old children with autism spectrum disorder. *Dev Cogn Neurosci.* 2016;19:137–43. DOI: 10.1016/j.dcn.2016.02.010.

## Информация об авторах

Александра Евгеньевна Прощина – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Евгения Олеговна Грушецкая – лаборант-исследователь лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Ольга Сергеевна Годовалова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Анастасия Сергеевна Харламова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Юлия Сергеевна Кривова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Дмитрий Александрович Отлыга – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Екатерина Глебовна Отлыга – научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Глеб Александрович Сонин – лаборант-исследователь лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Сергей Вячеславович Савельев – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

### Author information

Alexandra E. Proshchina – Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-0515-8275>

Evgenia O. Grushetskaya – Laboratory Assistant, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0009-0005-9196-4888>

Olga S. Godovalova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-9285-7241>

Anastasia S. Kharlamova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0003-1163-4132>

Yuliya S. Krivova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0001-9692-3616>

Dmitry A. Otylga – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-6719-3383>

Ekaterina G. Otylga – Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-7943-7760>

Gleb A. Sonin – Laboratory Assistant, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0001-6844-700X>

Sergey V. Saveliev – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-1447-7198>

## Морфофункциональные особенности спиральных артерий при хроническом эндометрите разной степени выраженности

Р.Ю. Митрелис<sup>1,2</sup>, Л.М. Михалева<sup>1</sup>, М.Р. Оразов<sup>3</sup>, В.Е. Радзинский<sup>3</sup>,  
С.А. Михалев<sup>4</sup>, Р.А. Вандышева<sup>1</sup>, Д.Н. Масалимова<sup>1</sup>, Т.Ю. Кобызева<sup>2</sup>,  
Е.Г. Хомская<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> ООО «Лечебный Центр», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** *Введение.* Длительно существующее хроническое воспаление в эндометрии приводит к склеротическим изменениям, нарушениям в экстрацеллюлярном матриксе, межклеточных взаимодействиях и наконец дезорганизации ангиоархитектоники спиральных артерий и гипоперфузии. Цель исследования – представить в сравнительном аспекте морфофункциональные изменения спиральных артерий эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом.

*Материалы и методы.* В исследование были включены 95 пациенток 20–40 лет. Пациентки изучаемой когорты стратифицированы на две группы: основная (n=60) – пациентки с аномальными маточными кровотечениями в анамнезе и группа сравнения, в которую вошли женщины, проходившие плановую диспансеризацию (n=35). Всем женщинам выполнена диагностическая гистероскопия с пайпель-биопсией эндометрия на 7–11-й день при 28-дневном менструальном цикле. Диагностика хронического эндометрита проводилась с помощью анализа гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, и иммуногистохимического исследования с антителами к CD138 с оценкой количества плазматических клеток. Кроме того, фиксировалось наличие или отсутствие фиброза в строме эндометрия с помощью окрашивания по Маллори. Проводились морфометрические измерения следующих показателей спиральных артерий: оценка наружного диаметра сосуда, диаметра просвета сосуда и площади просвета сосуда.

*Результаты.* Морфометрическими признаками, свидетельствующими о нарушении архитектоники спиральных артерий у пациенток с аномальными маточными кровотечениями в анамнезе, ассоциированными с хроническим эндометритом, были значимые изменения сосудов в зависимости от степени выраженности хронического эндометрита.

*Заключение.* Полученные нами результаты исследований позволили интерпретировать нарушенную биотрансформацию сосудистого компартмента у пациенток с хроническим воспалением, имеющую основополагающее значение в регуляции репродуктивной и менструальной функций. Степень выраженности хронического эндометрита напрямую влияет на патоморфологические изменения архитектоники спиральных артерий эндометрия у пациенток с аномальными маточными кровотечениями в анамнезе. Установленные изменения сосудов эндометрия объясняют механизмы патогенеза гипоксии эндометрия с образованием фиброза стромы, гипоплазии и развитием гипопластического эндометрия, приводящим к функциональной деградации эндометриального слоя.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, аномальное маточное кровотечение, ангиоархитектоника, морфометрия

**Для корреспонденции:** Диана Наилевна Масалимова. E-mail: masalimovadi@gmail.com

**Для цитирования:** Митрелис Р.Ю., Михалева Л.М., Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалев С.А., Вандышева Р.А., Масалимова Д.Н., Кобызева Т.Ю., Хомская Е.Г. Морфофункциональные особенности спиральных артерий при хроническом эндометрите разной степени выраженности. Клини. эксп. морфология. 2025;14(2):43–51. DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.43-51.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 10.09.2024. Получена после рецензирования 26.09.2024. Принята в печать 02.12.2024.



# Morphological and functional features of spiral arteries in chronic endometritis of varying severity

R. Yu. Mitrelis<sup>1,2</sup>, L.M. Mikhaleva<sup>1</sup>, M.R. Orazov<sup>3</sup>, V.E. Radzinsky<sup>3</sup>, S.A. Mikhalev<sup>4</sup>,  
R.A. Vandysheva<sup>1</sup>, D.N. Masalimova<sup>1</sup>, T.Yu. Kobyzeva<sup>2</sup>, E.G. Homs kaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Center of Surgery", Moscow, Russia

<sup>2</sup>LLC "Medical Center", Moscow, Russia

<sup>3</sup>Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Abstract. Introduction.** Long-term chronic inflammation in the endometrium leads to sclerotic changes, disorders in the extracellular matrix and intercellular interactions, and, ultimately, to impaired formation of spiral arteries and hypoperfusion. The study aimed to compare morphological and functional changes in spiral arteries of the endometrium in patients with chronic endometritis of varying severity.

**Materials and methods.** The research included ninety-five 20–40-year-old female patients that were divided into two groups. The main group comprised 60 patients with a history of abnormal uterine bleeding, and the comparison group consisted of women who underwent routine medical examinations. All women underwent diagnostic hysteroscopy with an endometrial pipelle biopsy on days 7–11 with a 28-day menstrual cycle. In histological sections stained with hematoxylin and eosin, we diagnosed chronic endometritis with immunohistochemical reaction with CD138 antibodies and counted the number of plasma cells. In addition, the presence or absence of fibrosis in the endometrial stroma was detected using Mallory staining. We assessed the external diameter of spiral arteries, vessel lumen diameter, and vessel lumen area.

**Results.** We detected significant changes in blood vessels depending on the severity of chronic endometritis. These changes indicate the impaired formation of spiral arteries in the patients with a history of abnormal uterine bleeding associated with chronic endometritis.

**Conclusion.** Our results allowed us to interpret the impaired biotransformation of the vascular compartment in patients with chronic inflammation, which has fundamental importance in the regulation of reproductive and menstrual functions. The severity of chronic endometritis directly affects pathological changes in the formation of spiral arteries in patients with a history of abnormal uterine bleeding. The established significant changes in endometrial blood vessels describe the mechanisms of pathogenesis of endometrial hypoxia followed by stromal fibrosis, hypoplasia, and hypoplastic endometrium formation, which causes impaired endometrial functioning.

**Keywords:** chronic endometritis, abnormal uterine bleeding, vessel formation, morphometry

**Corresponding author:** Diana N. Masalimova. E-mail: masalimovadi@gmail.com

**For citation:** Mitrelis R.Yu., Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Radzinsky V.E., Mikhalev S.A., Vandysheva R.A., Masalimova D.N., Kobyzeva T.Yu., Homs kaya E.G. Morphological and functional features of spiral arteries in chronic endometritis of varying severity. Clin. exp. morphology. 2025;14(2):43–51 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.43-51.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Received** 10.09.2024. **Received in revised form** 26.09.2024. **Accepted** 02.12.2024.

## Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) является одним из наиболее распространенных и актуальных патологических состояний репродуктивной системы. Распространенность ХЭ колеблется у женщин репродуктивного возраста в пределах от 10 до 85% [1–2]. ХЭ негативно сказывается на морфофункциональном состоянии эндометрия. Известно, что у 60% пациенток с ХЭ отмечены нарушение репродуктивной функции, бесплодие, а также различные осложнения во время беременности и родов [3–6].

Диагностика ХЭ затруднена из-за отсутствия или стертости клинических симптомов. Одно из проявлений ХЭ – аномальные маточные кровотечения (АМК) разной степени выраженности, распространенность

которых достигает у данной когорты женщин 72%. Существующие неинвазивные методы обследования, в частности ультразвуковое исследование в сочетании с доплерометрией, необъективны, поэтому ХЭ часто остается незамеченным или диагностируется случайным образом в процессе проведения обследования по поводу других гинекологических заболеваний [7–9].

Рецептивность эндометрия – ключевой фактор, определяющий успех имплантации эмбриона. Однако при наличии хронического воспалительного процесса в эндометриальном компартменте нормальные циклические изменения трансформации тканей уступают место дегенеративным изменениям [10–13]. Морфофункциональные изменения спиральных артерий у пациенток с длительно персистирующим хро-

ническим воспалительным процессом до настоящего времени не изучены. Наряду с этим нет данных литературы, свидетельствующих о сравнительном комплексном клинко-морфологическом исследовании эндометрия пациенток с ХЭ разной степени выраженности с детальным изучением не только железистого, но и стромального компартмента, включая морфометрические изменения сосудов. Сказанное выше лежит в основе патогенеза нарушений гемодинамики и дезорганизации процессов трансформации эндометриальной ткани, способствующей деградации сосудистой сети и недостаточности маточно-плацентарного кровотока [14].

### Материалы и методы

В проспективное клиническое исследование включены 95 пациенток репродуктивного возраста (от 21 года до 40 лет).

В основную группу (n=60) вошли женщины с АМК и подозрением на наличие ХЭ. Средняя продолжительность хронических маточных кровотечений составила  $2,5 \pm 0,5$  года. Другие патологии эндометрия, такие как полипы, субмукозные миомазные узлы, железистая гиперплазия, аденомиоз и наружный эндометриоз, а также онкологические заболевания репродуктивных органов были исключены.

В группу сравнения (n=35) были отобраны женщины, проходившие плановую диспансеризацию, не имевшие в анамнезе маточных кровотечений – аномальных и хронических. Лечение проводилось в гинекологическом отделении клиники ООО «Лечебный Центр». Все женщины, вошедшие в данное исследование, подписали добровольное информированное согласие. Работа одобрена этическим комитетом Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского (протокол № 8 от 29.09.2023).

Забор диагностического материала осуществляли в среднюю стадию фазы пролиферации 28-дневного менструального цикла (7–11-й дни) путем пайпель-биопсии эндометрия.

Проводили стандартную гистологическую обработку материала и гистохимическое окрашивание гематоксилином и эозином и по Маллори, далее полученные гистологические препараты изучали под световым бинокулярным микроскопом DLMB (Leica Microsystems, Германия). При помощи программы ImageScopeM (Leica Microsystems, Германия) был проведен морфометрический анализ на микрофотографиях.

Иммуногистохимическое исследование полученного материала осуществлялось с использованием двухэтапной стрептавидин-биотин-пероксидазной технологии с демаскировкой антигена. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось в иммуностейнере Ventana BenchMark (Roche Diagnostics, Швейцария) на парафиновых срезах по стандартной методике с применением антител к CD138 (Ready-to-use, клон MI15, Dako, Дания), SMA (Ready-to-use, клон 1A4, Dako, Дания).

На основании клинко-анамнестических данных, а также проведенного патоморфологического, гистохимического и иммуногистохимического исследования пациентки были ранжированы на три группы, в каждую группу вошли по 20 пациенток, разделение проводилось в зависимости от степени выраженности ХЭ. Оценку морфологических параметров осуществляли при  $\times 400$  с анализом 20 полей зрения в каждом препарате, положительным результатом считалось наличие признака в 5 полях [15].

Тяжесть ХЭ оценивали следующим образом:

- при выявлении четырех и более CD138+ клеток – выраженный хронический эндометрит (ВХЭ);
- при выявлении от двух до трех CD138+ клеток – умеренно выраженный хронический эндометрит (УВХЭ);
- при выявлении от нуля до одной CD138+ клетки – слабо выраженный хронический эндометрит (СВХЭ).

Выявление фиброза оценивалось как синее при окрашивании по Маллори в эндометрии, при этом анализировались 20 полей зрения при  $\times 400$ , положительным результатом считалось наличие признака в 5 полях зрения. В ходе исследования фиброз стромы слизистой полости матки был диагностирован у 12 пациенток с ВХЭ (61%), у восьми пациенток с УВХЭ (37,5%) и у 11 пациенток со СВХЭ (55,5%).

Группу сравнения составили 35 женщин без нарушения репродуктивной функции при отсутствии патоморфологических признаков ХЭ.

В каждой группе проводили анализ морфофункциональных критериев изменений архитектоники спиральных артерий: измеряли наружный диаметр сосуда (Дн), диаметр просвета сосуда (Дпр), а также площадь его просвета (Spr). Полученные данные при морфометрическом исследовании обрабатывали стандартными статистическими методами с помощью программы Statistica 10 for Windows (Stat Soft, США). Для оценки нормальности распределения данных каждой группы использовали критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (Q1, Q3). Для анализа количественных признаков применяли U-критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости составил  $p < 0,02$ .

### Результаты

Средний возраст пациенток в группах и подгруппах достоверно не отличался: женщины с ВХЭ –  $34,4 \pm 8,1$  года, с УВХЭ –  $34,3 \pm 7,1$  года, со СВХЭ –  $36,4 \pm 6,8$  года, группа сравнения –  $35,3 \pm 6,7$  года.

У пациенток с ХЭ обнаружены изменения менструальной функции. У имеющих ВХЭ наблюдались обильные менструации со сгустками длительностью до 5–7 дней, отмечались частые межменструальные выделения длительностью до 12 дней. У пациенток с УВХЭ выявлены периодические менструации со сгустками

длительностью 3–5 дней, периодические межменструальные сукровичные выделения из половых путей в течение 3–4 дней. У пациенток со СВХЭ наблюдались длительные менструации, продолжающиеся до 9–11 дней, эпизодические сукровичные выделения. В группе сравнения отклонения менструальной функции не обнаружены.

При анализе гинекологических инструментальных и операционных вмешательств были получены следующие результаты: гистероскопии, отдельные диагностические выскабливания по поводу полипов эндометрия и прерывания беременности инструментальными методами проводили у 79% пациенток с ВХЭ, у 63% пациенток с УВХЭ, у 47% пациенток со СВХЭ.

Гормональные исследования сыворотки крови (эстроген, прогестерон) всех пациенток были в пределах референсных значений.

На следующем этапе исследования мы провели оценку морфометрических параметров спиральных артерий эндометрия с измерением наружного диаметра сосуда (Dн), диаметра просвета сосуда (Dпр), а также площади просвета сосуда (Sпр). Результаты представлены в таблице.

Показатели наружного диаметра сосудов (35,3; 43,6 мкм и 45,5 против 56,4 мкм, соответственно), диаметра просвета сосуда (6,85; 9,45 мкм и 10,9 против 22,6 мкм, соответственно), а также площади просвета сосудов (97,9; 149 мкм<sup>2</sup> и 163 против 457 мкм<sup>2</sup>, соответственно) у пациенток с хроническим воспалением

оказались достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,02$ ). Несмотря на отсутствие значимых ( $p > 0,02$ ) различий между морфофункциональными показателями сосудов эндометрия у пациенток групп со СВХЭ и УВХЭ, достоверное ( $p < 0,02$ ), более интенсивное снижение показателей, которое свидетельствует о сужении просвета спиральных артерий, отмечалось у пациенток с ВХЭ. Полученные результаты свидетельствуют о роли степени тяжести хронического воспаления в патогенезе и выраженности патологической трансформации сосудов. При изучении сосудов в среднюю стадию фазы пролиферации была выявлена тенденция к утолщению стенки сосудов, которая коррелирует со степенью выраженности ХЭ. С помощью иммуногистохимического исследования с маркером гладкомышечных клеток SMA в стенках сосудов эндометрия продемонстрировано сужение просвета у пациенток с ХЭ разной степени по сравнению с показателем у женщин из группы сравнения (рис. 1). Кроме того, в биоптатах часто наблюдались лимфоплазмочитарная инфильтрация и характерная для ХЭ картина «водоворотов» [16] (рис. 2).

Для оценки сосудистых изменений в эндометрии нами также проведено вычисление коэффициента диаметра сосудов, определяемого как отношение наружного диаметра сосуда к диаметру его просвета. Полученные значения соответствовали следующим параметрам: 5,15 (ВХЭ) (доверительный интервал (ДИ) –4,138–1,852;  $p < 0,001$ ), 4,8 (УВХЭ)

Таблица | Table

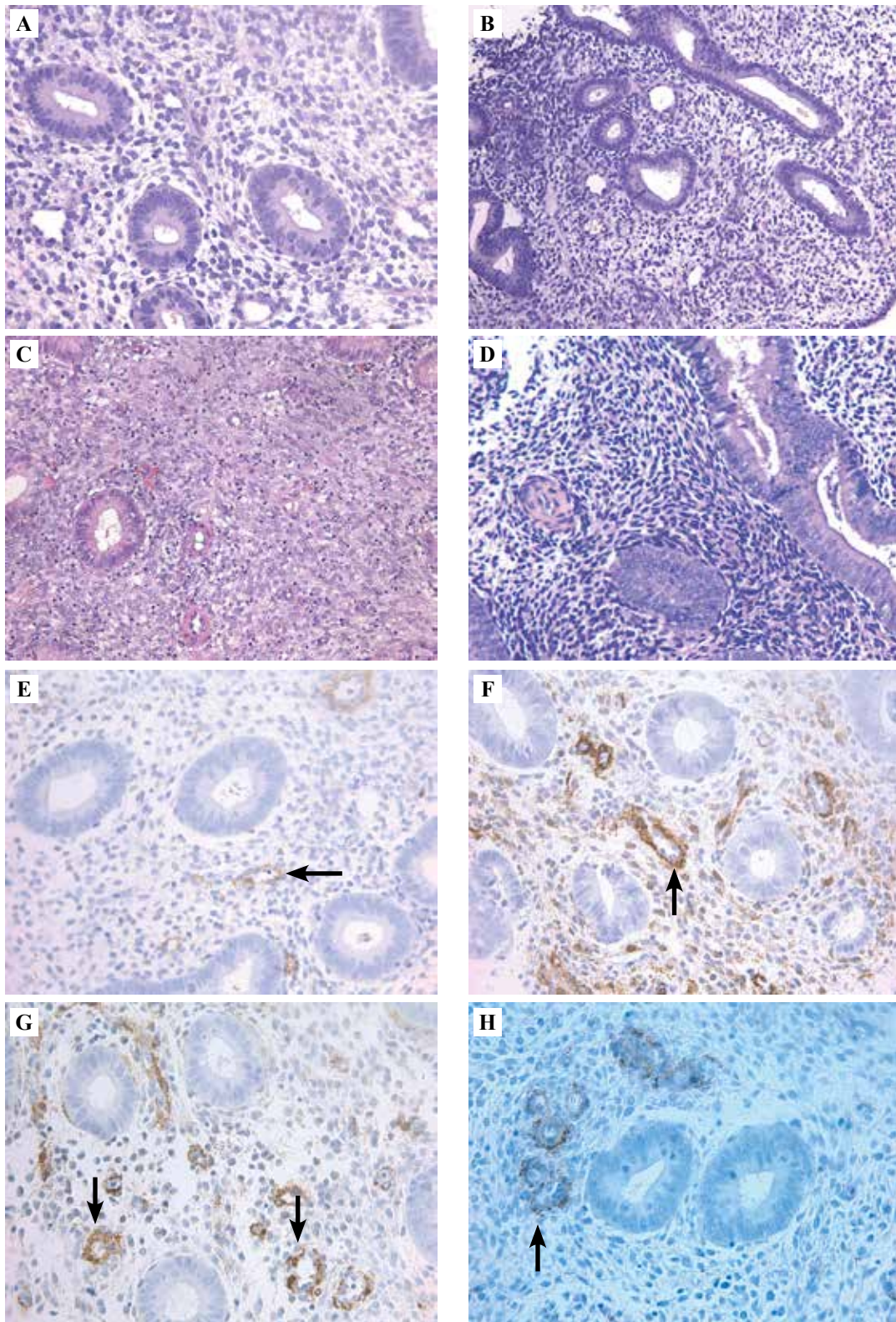
Изменение показателей толщины и площади стенок сосудов в группах (Me [Q1; Q3]) | Changes in the thickness and area of vessel walls (Me [Q1; Q3])

	ВХЭ   Severe CE n=20	УВХЭ   Moderate CE n=20	СВХЭ   Mild CE n=20	Группа сравнения   Comparison group n=35
Dн, мкм De, μm	35,3 (26,0; 50,7) <b>p1, p2=0,02</b> p1, p3=0,05 <b>p1, p4=0,0003</b>	43,6 (39,3; 48,3) p2, p3=0,73 <b>p2, p4=0,003</b>	45,5 (38,8; 50,4) <b>p3, p4=0,0006</b>	56,4 (45,8; 65,3)
Dпр, мкм Dl, μm	6,85 (4,9; 8,5) <b>p1, p2=0,004</b> <b>p1, p3=0,0003</b> <b>p1, p4=0,0001</b>	9,45 (6,3; 13,1) p2, p3=0,95 <b>p2, p4=0,001</b>	10,9 (8,0; 13,1) <b>p3, p4=0,0001</b>	22,6 (18,1; 28,4)
Sпр, мкм <sup>2</sup> Al, μm <sup>2</sup>	97,9 (56,3; 202) <b>p1, p2=0,005</b> <b>p1, p3=0,0003</b> <b>p1, p4=0,0001</b>	149 (121; 178) p2, p3=0,96 <b>p2, p4=0,001</b>	163 (118; 240) <b>p3, p4=0,0001</b>	457 (450; 740)

p1 – выраженный хронический эндометрит, p2 – умеренно выраженный хронический эндометрит, p3 – слабо выраженный хронический эндометрит, p4 – группа сравнения |

CE – chronic endometritis; De – external vessel diameter; Dl – lumen diameter; Al – lumen area; p1 – severe chronic endometritis, p2 – moderately pronounced chronic endometritis, p3 – mild chronic endometritis, p4 – comparison group





*Рис. 1.* Морфологическая (А–D) и иммуногистохимическая (Е–H) сравнительная характеристика эндометрия в среднюю стадию фазы пролиферации. А, Е – группа сравнения; В, F – слабо выраженный ХЭ; С, G – умеренно выраженный ХЭ; D, H – выраженный ХЭ. А–D – окраска гематоксилином и эозином, Е–H – иммуногистохимическая реакция SMA, изменения стенки спиральных артерий (стрелка). А, С–H –  $\times 400$ , В –  $\times 200$

*Fig. 1.* Morphological (A–D) and immunohistochemical (E–H) comparative characteristics of the endometrium in the middle stage of the proliferation phase.

A, E – comparison group; B, F – mild CE; C, G – moderate CE; D, H – severe CE. A–D – H&E stain. E–H – IHC-assay with SMA, changes in the walls of spiral arteries (arrow). A, C–H –  $\times 400$ , B –  $\times 200$



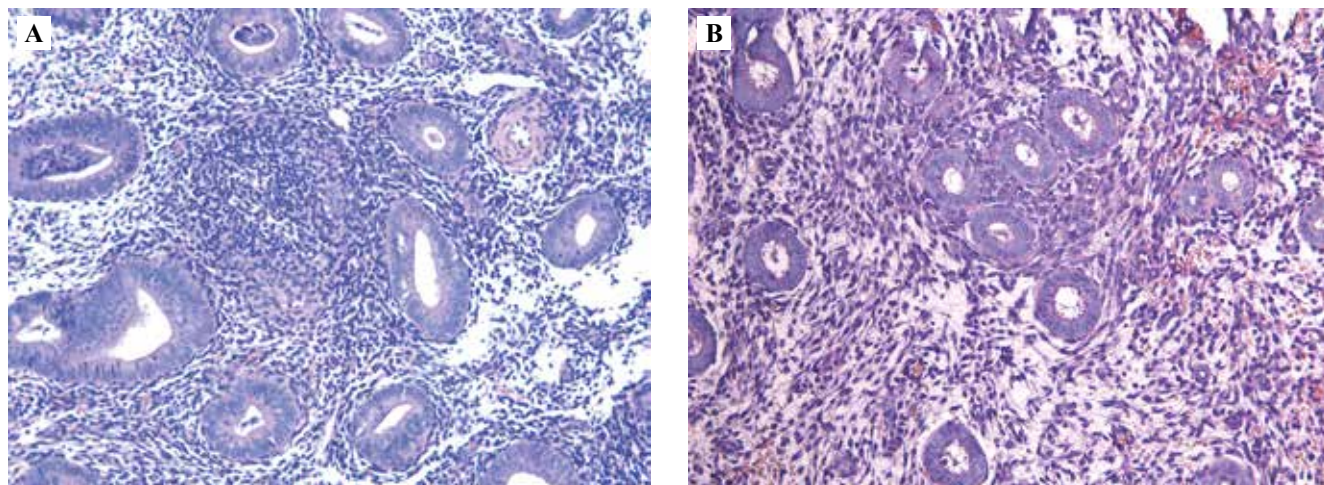


Рис. 2. Морфологическая характеристика стромального компонента эндометрия в среднюю стадию фазы пролиферации.

А – лимфоплазмоцитарная инфильтрация, В – картина «водоворотов». Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$   
 Fig. 2. Morphological characteristics of the stromal component of the endometrium in the middle stage of the proliferation phase.  
 А – lymphoplasmacytic infiltration, В – “whirlpool” pattern. H&E stain,  $\times 200$

(ДИ  $-1,577-0,290$ ;  $p=0,175$ ),  $4,0$  (СВХЭ) (ДИ  $-0,990-0,877$ ;  $p=0,9$ ),  $2,49$  (группа сравнения). В ходе исследования мы обнаружили статистически значимые изменения коэффициента диаметра сосудов при ВХЭ, а также следующую закономерность: коэффициент диаметра сосудов у пациенток находится в обратной зависимости от просвета сосудов, увеличение коэффициента свидетельствует об уменьшении просвета сосудов. Это значение позволило нам оценить влияние степени ХЭ на морфометрические изменения спиральных артерий (рис. 3).

### Обсуждение

В условиях хронического воспаления в эндометрии в среднюю фазу пролиферации нами установлены статистически значимые отличия морфофункциональных показателей спиральных артерий. Учитывая полученные результаты, следует сделать вывод: у пациенток

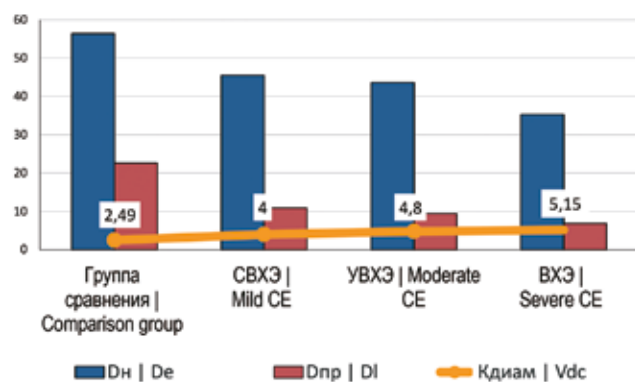


Рис. 3. Коэффициент диаметра сосуда

Fig. 3. Vessel diameter coefficient  
 CE – chronic endometritis; De – external vessel diameter;  
 DI – lumen diameter; Cvd – vessel diameter coefficient

с ХЭ статистически значимо уменьшается наружный диаметр сосудов, диаметр просвета и площадь просвета сосудов по сравнению с сосудами у женщин без ХЭ ( $p<0,02$ ). Приведенные данные коррелируют с результатами другого исследования, согласно которому в 145 случаях из 168 (85,7%) сосудистые изменения, заключающиеся в утолщении стенки сосудов и их окклюзии в эндометрии, были связаны с ХЭ, в то время как ХЭ без сосудистых изменений выявлен только в 32 наблюдениях из 435 (7,3%) ( $p<0,0001$ ) [17]. Патологические трансформации в спиральных артериях эндометриального компартмента являются существенным звеном в регуляции менструальной функции и репродуктивной состоятельности женщины. Нарушение архитектуры сосудов эндометрия у пациенток с ХЭ может быть одним из ведущих патогенетических процессов развития функциональной недостаточности эндометрия. Нами также было проведено вычисление коэффициента диаметра сосудов, повышенные показатели которого могут говорить о сужении их просвета, тем самым вызывая нарушение микроциркуляции в тканях эндометрия, что в свою очередь может приводить к гипоксии и формированию гипопластичного эндометрия. Современные исследования подчеркивают, что при хроническом воспалительном процессе, обусловленном воздействием патогенных микроорганизмов, происходит изменение клеточной антигенной структуры эндометрия [18–20]. Есть мнение, что кровеносные сосуды могут быть первичными мишенями воспалительного процесса, по аналогии с патогенезом системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома. Эти состояния связаны с бесплодием и спонтанными выкидышами. Хотя нельзя полностью отвергать возможность микробиологической природы эндометрита, более логичным представляется сосредоточиться на иммунологическом происхождении воспалительных

процессов в эндометрии, особенно с учетом того, что в большинстве случаев патогенез остается невыясненным [21]. Длительность и интенсивность хронического воспалительного процесса приводят к патологическим изменениям микроциркуляции крови, а также модификации гемореологических свойств эндометрия. Активация связанных с воспалением микропроцессов вызывает ишемизацию эндометрия и гипоксию тканей [3, 7, 22, 23]. Под воздействием гидролитических ферментов наблюдается увеличение концентрации свободных радикалов, ионов кислорода, в сочетании с гиперактивностью перекисного окисления липидов, что создает условия для развития оксидативного стресса. Одновременно увеличивается количество фибробластов и происходит гиперсинтез элементов соединительной ткани, что связано с активацией ангиогенеза и пролиферативных процессов, инициируемых факторами роста. Активация эндотелиальных факторов роста способствует гиперпролиферации эндотелиальных клеток и увеличивает проницаемость капилляров, что в конечном счете становится причиной маточных кровотечений [5, 7, 22]. На фоне продолжающегося воспалительного процесса наблюдаются вторичные нарушения структурной организации тканей, включая патологические изменения в микроциркуляции эндометрия, что ведет к сосудистой окклюзии и склерозу стенок сосудов, а также фиброзирующим изменениям в строме.

### Заключение

Полученные нами результаты исследований позволили интерпретировать нарушенную биотрансформацию сосудистого компартмента у пациенток с хроническим воспалением, имеющую основополагающее значение в регуляции репродуктивной и менструальной функций. Степень выраженности хронического эндометрита, установленная по количеству CD138+ клеток, напрямую влияет на патоморфологические изменения архитектоники спиральных артерий эндометрия в средней стадии пролиферации у пациенток с аномальными маточными кровотечениями в анамнезе. Установленные статистически значимые ( $p < 0,02$ ) изменения сосудов эндометрия, а именно уменьшение показателей наружного диаметра сосудов, диаметра просвета сосудов и площади просвета сосудов по отношению к группе сравнения, объясняют механизмы патогенеза гипоксии с образованием фиброза стромы, гипоплазии и развитием гипопластичного эндометрия, приводящего к функциональной деградации эндометриального слоя.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.М. Михалева, М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский.

Сбор и обработка материала – Р.Ю. Митрелис, С.А. Михалев, Р.А. Вандышева, Т.Ю. Кобызева, Е.Г. Хомская.

Написание текста – Р.Ю. Митрелис, Д.Н. Масалимова.

Редактирование – Л.М. Михалева, М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский.

### Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.M. Mikhaleva, M.R. Orazov, V.E. Radzinsky.

Collected the data and performed the analysis – R.Yu. Mitrelis, S.A. Mikhalev, R.A. Vandysheva, T.Yu. Kobyzeva, E.G. Homskaya. Wrote the paper – R.Yu. Mitrelis, D.N. Masalimova.

Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva, M.R. Orazov, V.E. Radzinsky.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interests.

### Литература/References

1. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием. Клиническая и экспериментальная морфология. 2020;9(2):16–25. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.16-25.  
Orazov MR, Mikhaleva LM, Semenov PA. Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, management and associated infertility. Clinical and experimental morphology. 2020;9(2):16–25 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.16-25.
2. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A et al. Review: chronic endometritis and its effect on reproduction. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(5):951–60. DOI: 10.1111/jog.13937.
3. Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Хронический эндометрит – затянувшаяся дискуссия. Уральский медицинский журнал. 2023;22(2): 142–152. DOI:10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152.  
Tolibova GK, Tral TG. Chronic endometritis: A protracted discussion. Ural Medical Journal. 2023;22(2):142–152 (In Russ.) DOI:10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152.
4. Xu Y, Mei J, Diao L, Li Y, Ding L. Chronic endometritis and reproductive failure: role of syndecan-1. Am J Reprod Immunol. 2020;84(3):e13255. DOI: 10.1111/aji.13255.
5. Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. Гинекология. 2018;20(6):53–59. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070.  
Serebrennikova KG, Arutyunyan NA, Alekhin AI. Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis. Gynecology. 2018;20(6):53–59 (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070.
6. HogenEsch E, Hojjati R, Komorowski A, Maniar K, Pavone ME, Bakkensen J et al. Chronic endometritis: screening, treatment, and pregnancy outcomes in an academic fertility center. J Assist Reprod Genet. 2023;40(10):2463–71. DOI: 10.1007/s10815-023-02902-z.
7. Kourtzelis I, Hajishengallis G, Chavakis T. Phagocytosis of apoptotic cells in resolution of inflammation. Front Immunol. 2020;11:553. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00553.
8. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(6):602.e1–16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
9. Bhardwaj TT, Hiwale KM, Vagha S. Correlation of morphological findings of endometrium with concerned hormone levels in

- patients with abnormal uterine bleeding: a narrative review. *Cureus*. 2022;14(10):e30063. DOI: 10.7759/cureus.30063.
10. Ryan E, Tolani AT, Zhang J, Cruz GI, Folkins AK, Lathi RB. The menstrual cycle phase impacts the detection of plasma cells and the diagnosis of chronic endometritis in endometrial biopsy specimens. *Fertil Steril*. 2022;118(4):787–94. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.011.
  11. Li Y, Xu S, Yu S, Huang C, Lin S, Chen W et al. Diagnosis of chronic endometritis: how many CD138<sup>+</sup> cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(5):e13369. DOI: 10.1111/aji.13369.
  12. Ticconi C, Di Simone N, Campagnolo L, Fazleabas A. Clinical consequences of defective decidualization. *Tissue Cell*. 2021;72:101586. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101586.
  13. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Имплантационная несостоятельность эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с хроническим эндометритом. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2023;12(1):24–33. DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.24-33. Tral TG, Tolibova GK, Kogan IYu. Endometrial implantation failure in cycles of *in vitro* fertilization in patients with chronic endometritis. *Clinical and experimental morphology*. 2023;12(1):24–33 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.24-33.
  14. Краснополянская К.В., Михалева Л.М., Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Возможности преодоления неудач имплантации при бесплодии маточного генеза, обусловленных хроническим эндометритом. *Гинекология*. 2022;5(24):400–407. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201892. Krasnopol'skaya KV, Mikhaleva LM, Orazov MR, Dolgov ED. Options for overcoming implantation failures in infertility of uterine genesis due to chronic endometritis. A review. *Gynecology*. 2022;5(24):400–407 (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201892.
  15. Гончарова Е.А., Волкова Л.В., Пашов А.И., Рачковская В.В. Хронический эндометрит: актуальные проблемы диагностики. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;5(137):5–11. DOI: 10.20333/25000136-2022-5-5-11. Goncharova EA, Volkova LV, Pashov AI, Rachkovskaya VV. Chronic endometritis: current problems of diagnosis. *Siberian Medical Review*. 2022;5(137):5–11 (In Russ.). DOI: 10.20333/25000136-2022-5-5-11.
  16. Кондриков Н.И., Барина И.В. Патология матки: Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Практическая медицина, 2019. 352 с. Kondrikov NI, Barinova IV. Uterine pathology: Guide for doctors. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: Practical medicine, 2019. 352 p. (In Russ.).
  17. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):152–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.012.
  18. Liang J, Li M, Zhang L, Yang Y, Jin X, Zhang Q et al. Analysis of the microbiota composition in the genital tract of infertile patients with chronic endometritis or endometrial polyps. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1125640. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1125640.
  19. Liu L, Yang H, Guo Y, Yang G, Chen Y. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study. 2019;111(5):1002–10.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.006.
  20. Митрелис Р.Ю., Михалева Л.М., Оразов М.Р., Михалев С.А., Кобызева Т.Ю. Хронический эндометрит в развитии аномальных маточных кровотечений, эндометриальной дисфункции и других нарушений репродукции (обзор литературы). *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(3):27–38. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00371 Mitrelis R.Yu., Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Mikhalev S.A., Kobyzeva T.Yu. Chronic endometritis in the development of abnormal uterine bleeding, endometrial dysfunction and other reproductive disorders (literature review). *Clinical review for general practice*. 2024;5(3):27–38 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00371
  21. Vitagliano A, Laganà AS, De Ziegler D, Cicinelli R, Santarsiero CM, Buzzaccarini G et al. Chronic endometritis in infertile women: impact of untreated disease, plasma cell count and antibiotic therapy on IVF outcome – a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9):2250. DOI: 10.3390/diagnostics12092250.
  22. Yang G, Zhang Q, Tan J, Xiong Y, Liang Y, Yan J et al. HMGB1 induces macrophage pyroptosis in chronic endometritis. *Immunopharmacol*. 2023;123:110706. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110706.
  23. Liu Z, Liu X, Li F, Sun Y, Yu L, Zhang W et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha and excessive vascularization in the peri-implantation endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1001437. DOI: 10.3389/fendo.2022.1001437.

### Информация об авторах

Рина Юрьевна Митрелис – младший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, врач – акушер-гинеколог ООО «Лечебный Центр».

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Мекан Рахимбердыевич Оразов – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы.

Виктор Евсеевич Радзинский – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы.

Сергей Александрович Михалев – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории здоровья женщины, матери и ребенка РНИМУ им. Н.И. Пирогова.



Росица Андреевна Вандышева – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Диана Наилевна Масалимова – научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Татьяна Юрьевна Кобызева – заведующая отделением гинекологии и вспомогательных репродуктивных технологий ООО «Лечебный Центр».

Елена Геннадьевна Хомская – заместитель генерального директора по лечебной работе – главный врач ООО «Лечебный Центр».

### Author information

Rina Yu. Mitrelis – Junior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Obstetrician-gynecologist, LLC “Medical Center”.  
<https://orcid.org/0009-0000-8755-7626>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia.  
<https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>

Victor E. Radzinsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia.  
<https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>

Sergey A. Mikhalev – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Woman and Child Health Research Laboratory, Pirogov Russian National Research Medical University.  
<https://orcid.org/0000-0002-4822-0956>

Rositsa A. Vandysheva – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-9253-3044>

Diana N. Masalimova – Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-7471-7616>

Tatiana Yu. Kobzyeva – Head of the Department of Gynecology and IVF, LLC “Medical Center”.  
<https://orcid.org/0009-0000-4080-4968>

Elena G. Homsкая – Deputy General Director for Medical Affairs – Chief Physician, LLC “Medical Center”.  
<https://orcid.org/0009-0002-0459-6932>

## Иммуногистохимическое исследование пространственной взаимосвязи компонентов идиопатической эпиретинальной мембраны

С.А. Борзенко<sup>1,2</sup>, С.В. Колесник<sup>1</sup>, Д.С. Островский<sup>1</sup>, А.С. Журавлев<sup>1</sup>,  
М.Х. Хубецова<sup>1</sup>, Т.З. Керимов<sup>1,2</sup>, А.А. Чурилов<sup>1</sup>, А.И. Колесник<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс

«Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме. Введение.** Идиопатический эпиретинальный фиброз (идиопатическая эпиретинальная мембрана) – патология органа зрения, которая сопровождается образованием фиброзно-клеточной пленки в макулярной области. В настоящее время не представлено информации о характере взаимодействия структур эпиретинальной мембраны между собой, а также о взаимосвязи этих структур с внутренней пограничной мембраной сетчатки. Морфология внутренней пограничной мембраны при описанном заболевании изучена наименее детально, что связано с отсутствием специфических иммуногистохимических маркеров данной структуры. Цель исследования – изучить пространственное расположение и взаимоотношение компонентов эпиретинальных мембран, а также определить иммуногистохимические маркеры, позволяющие выявить эпиретинальную и внутреннюю пограничную мембраны в исследуемых образцах. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 29 пациентов (29 препаратов глаза) с диагнозом «идиопатический эпиретинальный фиброз». Мембраны фиксировались по предложенной авторской методике. Выполняли иммуногистохимическое исследование с целью выявления и визуализации следующих маркеров: коллаген IV  $\alpha 1\alpha 2$ , ламинин  $\gamma 3$ . Анализ проводили с использованием конфокального лазерного сканирующего биологического микроскопа.

**Результаты.** Исследуемые маркеры коллаген IV  $\alpha 1\alpha 2$  и ламинин  $\gamma 3$  подтвердили свою специфичность при окрашивании внутренней пограничной мембраны. Выявлены три тенденции формирования взаимоотношений между эпиретинальной и внутренней пограничной мембраной (три морфологических типа идиопатического эпиретинального фиброза).

**Заключение.** Ламинин  $\gamma 3$  и коллаген IV  $\alpha 1\alpha 2$  являются достоверными маркерами внутренней пограничной мембраны, которые позволяют исследовать пространственные взаимоотношения эпиретинальной и внутренней пограничной мембран в составе изучаемых образцов. Предварительные результаты указывают на три тенденции формирования взаимоотношений между эпиретинальной и внутренней пограничной мембраной (три морфологических типа идиопатического эпиретинального фиброза), требующие дальнейшего изучения с использованием клинических данных и методов статистического анализа.

**Ключевые слова:** эпиретинальная мембрана, внутренняя пограничная мембрана, иммуногистохимия  
**Для корреспонденции:** Дмитрий Сергеевич Островский. E-mail: ostrovskiyds@mntk.ru

**Для цитирования:** Борзенко С.А., Колесник С.В., Островский Д.С., Журавлев А.С., Хубецова М.Х., Керимов Т.З., Чурилов А.А., Колесник А.И. Иммуногистохимическое исследование пространственной взаимосвязи компонентов идиопатической эпиретинальной мембраны. Клини. эксп. морфология. 2025;14(2):52–59. DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.52–59.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-75-01090.

Статья поступила 03.10.2024. Получена после рецензирования 21.10.2024. Принята в печать 02.12.2024.

## Immunohistochemical study of spatial relationships in idiopathic epiretinal membrane components

S.A. Borzenok<sup>1,2</sup>, S.V. Kolesnik<sup>1</sup>, D.S. Ostrovskiy<sup>1</sup>, A.S. Zhuravlev<sup>1</sup>,  
M.Kh. Khubetsova<sup>1</sup>, T.Z. Kerimov<sup>1,2</sup>, A.A. Churilov<sup>1</sup>, A.I. Kolesnik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia

**Abstract. Introduction.** Idiopathic epiretinal membrane is a formation of a fibrous cellular tissue in the macula. To our understanding there is no data on the interaction of epiretinal membrane structures with

each other, as well as on the relationship of them with the inner limiting membrane. The morphology of the latter during idiopathic epiretinal membrane formation has been scarcely studied due to the absence of specific immunohistochemical markers. We focused on localizing and exploring the relationship of epiretinal membrane components as well as determining immunohistochemical markers that allow the identification of epiretinal and inner limiting membranes in the studied samples.

*Materials and methods.* We analyzed 29 removed eyes from 29 patients diagnosed with idiopathic epiretinal membrane. Immunohistochemical study was performed to detect the following markers:  $\alpha 1\alpha 2$  type IV collagen and laminin  $\gamma 3$ . The analysis was carried out using a confocal laser scanning microscope.

*Results.* The markers confirmed their specificity on staining of the inner limiting membrane. We revealed 3 tendencies of how the relationship between idiopathic epiretinal membrane and inner limiting membrane (3 morphological types of idiopathic epiretinal membrane) form.

*Conclusion.* Laminin  $\gamma 3$  and  $\alpha 1\alpha 2$  type IV collagen are reliable markers of inner limiting membrane staining, which allow to study spatial relationships of idiopathic epiretinal membrane and inner limiting membrane within the studied samples. The 3 tendencies detected require further study using clinical data and statistical analysis techniques.

**Keywords:** epiretinal membrane, inner limiting membrane, immunohistochemistry

**Corresponding author:** Dmitriy S. Ostrovskiy. E-mail: ostrovskiyds@mntk.ru

**For citation:** Borzenok S.A., Kolesnik S.V., Ostrovskiy D.S., Zhuravlev A.S., Khubetsova M.Kh., Kerimov T.Z., Churilov A.A., Kolesnik A.I. Immunohistochemical study of spatial relationships in idiopathic epiretinal membrane components. Clin. exp. morphology. 2025;14(2):52–59 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.52-59.

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 23-75-01090.

**Received** 03.10.2024. **Received in revised form** 21.10.2024. **Accepted** 02.12.2024.

## Введение

Идиопатическая эпиретинальная мембрана (иЭРМ) – заболевание, обусловленное развитием фиброглиальной пролиферации на поверхности сетчатки в области центральной ямки. Распространенность иЭРМ в популяции составляет 9,1% [1]. иЭРМ представляет собой многослойную структуру. Наружный слой расположен непосредственно на внутренней пограничной мембране (ВПМ) сетчатки и состоит из белков внеклеточного матрикса (ВКМ). Над ним расположен внутренний слой, представленный одним или несколькими слоями клеток [2]. По мере развития иЭРМ происходит накопление миофибробластоподобных клеток, что повышает сократительные свойства мембраны. Сокращение иЭРМ приводит к повреждению внутренних слоев сетчатки, обуславливая снижение остроты зрения и развитие искажений (метаморфопсий) у пациентов с данной патологией [2].

Микроинвазивная трехпортовая витрэктомия с удалением иЭРМ и ВПМ является основным методом лечения данного заболевания. Удаление ВПМ выполняется следующим этапом после удаления иЭРМ. Тем не менее в ряде случаев выраженная адгезия компонентов иЭРМ к ВПМ позволяет удалить такие мембраны только единым блоком [3].

Изучение морфологического строения иЭРМ необходимо для углубления понимания патогенетических механизмов и оптимизации лечебной тактики в отношении пациентов с данным заболеванием. Ранее в работе группы авторов было дано патоморфологическое обоснование целесообразности хирургии по поводу иЭРМ на ранних сроках заболевания, так как по мере

его прогрессирования нарастает трансформация клеточного состава иЭРМ в миофибробластоподобные клетки с последующим сокращением мембраны и снижением у пациентов зрительных функций [3].

Морфологические характеристики иЭРМ широко представлены в литературе, однако основное число публикаций посвящено различным типам клеточных образований, выявленных в удаленных образцах мембран [4–6]. ВКМ мембран, напротив, изучен гораздо менее детально. Небольшое число исследований, представленных в литературе на данную тему, несет лишь описательный характер, указывает на наличие в составе ВКМ коллагенов, протеогликанов [7, 8]. В литературе на сегодняшний день не представлено сведений о характере взаимодействия структур ВКМ между собой, а также о взаимосвязи данных структур с ВПМ сетчатки при формировании иЭРМ.

Необходимо отметить, что стандартный метод забора и фиксации образцов мембран, удаленных с поверхности сетчатки, позволяет выявить наличие искомым антигенов, но не дает возможности визуализировать пространственные взаимоотношения между компонентами удаленных мембран. При этом морфология ВПМ при формировании иЭРМ изучена наименее детально, что объясняется рядом причин. Во-первых, при стандартном методе фиксации мембран для иммуногистохимического исследования поиск и идентификация ВПМ в составе иЭРМ затруднительны из-за малых размеров ВПМ. Во-вторых, отсутствие специфических маркеров к структурным компонентам ВПМ осложняет процесс их иммуногистохимического выявления в иЭРМ. Наиболее часто применяемым маркером для

окрашивания ВПМ является ламинин [9–11]. Однако использование антитела ко всем изоформам ламинина при изучении комплекса иЭРМ + ВПМ не позволяет достоверно выявить ВПМ в составе образца, так как установлена иммунореактивность ламинина 1 + 2, ламинина  $\alpha 5$ , ламинина  $\beta 1$  и ламинина  $\gamma 1$  с ВКМ эпиретинальных мембран. Были предложены более специфичные маркеры ВПМ, такие как ламинин 111 [12], ламинин 521 [13] и ламинин  $\beta 2$  [11], а также изоформа коллагена IV  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  [14], однако результаты применения данных маркеров представлены в единичных работах, что не позволяет сделать однозначные выводы об их чувствительности и специфичности.

В связи со сказанным выше актуальным остается вопрос более детального морфологического изучения иЭРМ, в частности исследования пространственной взаимосвязи иЭРМ с ВПМ, а также определения иммуногистохимических маркеров, позволяющих достоверно выявить ВПМ в составе изучаемых образцов, что и определило цель настоящего исследования.

Нами представлен оригинальный способ препарирования эпиретинальных мембран, отличительной особенностью которого является формирование тонких срезов исследуемого препарата, что позволяет послойно исследовать строение удаленных мембран.

Цель исследования – изучить пространственное расположение и взаимоотношение компонентов эпиретинальных мембран, удаленных в ходе хирургического

вмешательства, а также определить иммуногистохимические маркеры, позволяющие достоверно выявить эпиретинальную и внутреннюю пограничную мембраны в исследуемых образцах.

### Материалы и методы

В исследовании участвовали 29 пациентов (29 препаратов глаза) с диагнозом «идиопатический эпиретинальный фиброз». Критериями включения пациентов были жалобы на ухудшение зрения, искажения линий, букв, контуров предметов, острота зрения выше 0,3, возраст старше 40 лет. Критерии исключения – серьезные сопутствующие глазные или соматические заболевания, миопия более 6 диоптрий, астигматизм свыше 3,0 диоптрий.

Пациентам выполнено хирургическое вмешательство – трехпортовая 25–27 Gauge хромовитректомия с контрастированием иЭРМ и ВПМ витальными красителями. С помощью эндовитреального пинцета проводили удаление иЭРМ и ВПМ (рис. 1, 2). Удаленные образцы помещали в пробирки с 2,0 мл 4% параформальдегида с последующим иммуногистохимическим анализом их компонентов. Все этапы исследования одобрены локальным этическим комитетом МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (протокол № 11 от 10.04.2024). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на оперативное вмешательство.



Рис. 1. Удаление эпиретинальной и внутренней пограничной мембраны в ходе оперативного вмешательства (интраоперационная фотография). Край мембраны захватывают с помощью эндовитреального пинцета и удаляют с поверхности сетчатки круговыми движениями

Fig. 1. Epiretinal and inner limiting membrane removal during surgery (intraoperative photo). The edge of the membrane is grasped with endovitreous forceps and removed from the retinal surface with circular movements

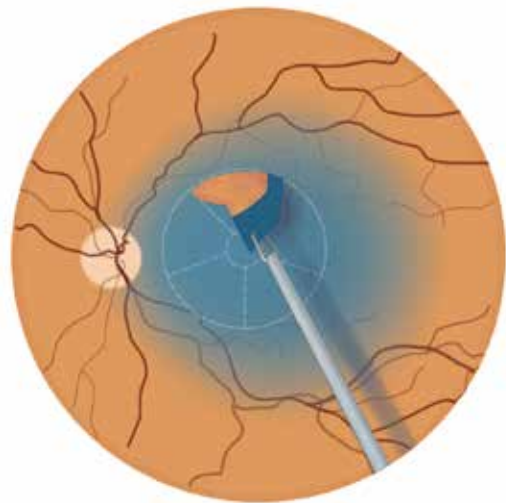


Рис. 2. Удаление эпиретинальной и внутренней пограничной мембраны в ходе оперативного вмешательства (схема). Край мембраны захватывают с помощью эндовитреального пинцета и удаляют с поверхности сетчатки круговыми движениями

Fig. 2. Epiretinal and inner border membrane removal during surgery (schematic representation). The edge of the membrane is grasped with endovitreous forceps and removed from the retinal surface with circular movements

### Подготовка образцов

Мембраны фиксировались по предложенной авторской методике (патент на изобретение № 2825847).

Препарат извлекали из раствора параформальдегида и размещали на пленке (Parafilm, Pechiney Plastic Packaging Company, США). С помощью шпателя и пинцета препарат мембраны сетчатки глаза ориентировали на поверхности пленки так, чтобы сохранялись исходная форма и топографические взаимоотношения частей препарата. Затем мембраны прикрепляли к пленке, фиксируя их края четырьмя шприцевыми иглами калибра 27 по шкале Гейдж (27G, 0,417 мм). Приготовленный таким образом препарат заливали криогелем Cryomatrix (6769006, EpreDia™, Германия), после застывания иглы удаляли и выполняли нарезку срезов на криомикротоме (HM 525 NX UV, Thermo Fisher Scientific, Китай). Толщина среза составила 5 мкм, два среза помещали на одно предметное полилизинное стекло (J2800AMNZ, Thermo Fisher Scientific, Германия).

### Иммуногистохимический анализ

Иммуногистохимическое исследование выполняли с целью выявления и визуализации следующих маркеров: коллаген IV  $\alpha 1\alpha 2$  (ab6311, mouse, Abcam, Великобритания), ламинин  $\gamma 3$  (ab11575, rabbit, Abcam, Великобритания). Для этого подготовленные стекла с фрагментами мембран промывали стерильным раствором PBS (B-60201, «ПанЭко», Россия). Протокол иммуногистохимического исследования включал в себя следующие основные этапы: пермобилизация, раствор 0,1% Triton X100 (142314.1611, Panreac, Испания) в течение 10 минут, блокировка неспецифического связывания раствором 0,3% Tween 20 (A4974, Panreac, Испания) и 1% альбумина (68100, «ПанЭко», Россия) – 30 минут, инкубирование с первичными и вторичными антителами (Goat Anti-Mouse IgG (AF 594) (ab150080, Abcam, Великобритания) и Goat Anti-Rabbit (AF 488) (ab150077, Abcam, Великобритания) в течение 60 ми-

нут при комнатной температуре, ядра контрастировали красителем Hoechst #33258 (ab228551, Abcam, Великобритания), срезы монтировали под покровное стекло с использованием среды ImmunoHistoMount Medium (ab104137, Abcam, Великобритания). Анализ проводили на конфокальном лазерном сканирующем биологическом микроскопе FluoView FV10i (Olympus Corporation, Япония).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов прикладных программ Excel (Microsoft Inc., США) и Jamovi (Jamovi project, Австралия). Для оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Данные с нормальным распределением представлены в формате  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – среднеквадратическое отклонение. Данные с отсутствием нормального распределения приведены в формате  $Me [Q1; Q3]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q1$  и  $Q3$  – первый и третий квартили.

### Результаты

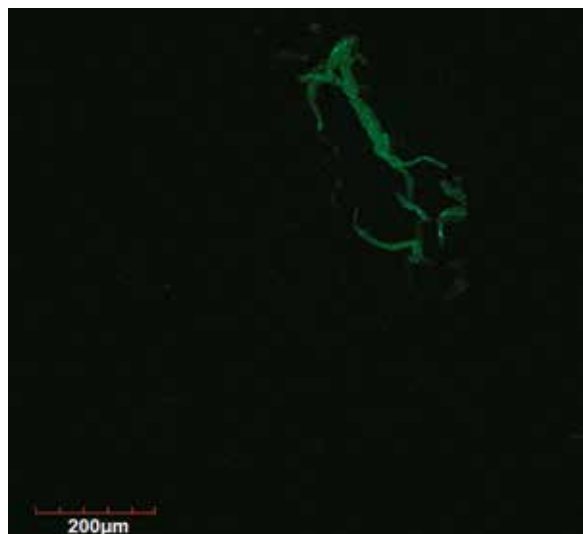
Клинико-демографические данные пациентов представлены в таблице.

Для выявления специфичности маркеров выполняли окрашивание удаленных образцов на антитела к ламинину  $\gamma 3$  и коллагену IV  $\alpha 1\alpha 2$ , которые предположительно должны окрашивать внутреннюю пограничную мембрану в составе образца. Известно, что иЭРМ содержит клеточный слой, в то время как ВПМ, как и все базальные мембраны, лишена клеток. Таким образом, для выявления эпиретинальных мембран в образцах выполняли окрашивание ядерным красителем Hoechst #33258. В первом образце присутствует только внутренняя пограничная мембрана, эпиретинальная мембрана не выявлена (рис. 3). В составе второго образца визуализируется избирательное окрашивание ВПМ коллагеном IV  $\alpha 1\alpha 2$ , наличие иЭРМ подтверждается окрашиванием ядер клеток в составе мембраны (рис. 4).

Таблица | Table

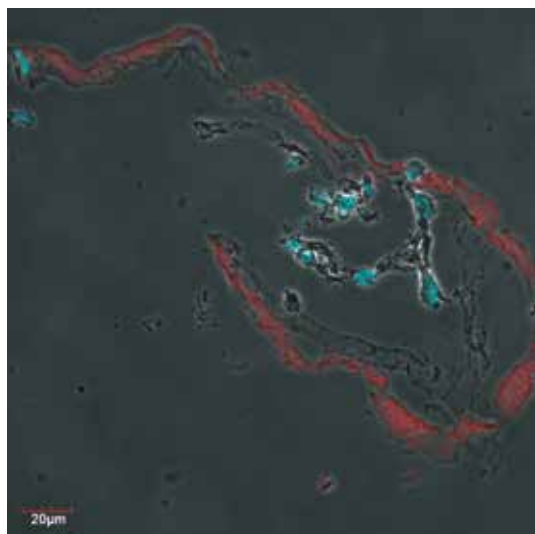
Клинико-демографические данные пациентов в группах,  $M \pm \sigma$  (мин.-макс.) |  
Clinical and demographic data of patients,  $M \pm \sigma$  (min.-max.)

Показатель   Indicator	Результаты   Results
Общее число пациентов (глаз)   Total number of patients (eyes)	29
Возраст, лет   Age, years	69,7±7,1 (57–86)
Пол (ж/м)   Sex (f/m)	18/11
Максимальная корригированная острота зрения, букв по таблице ETDRS   Best corrected visual acuity, ETDRS letter score	68,8±9,8 (35–85)
Длина переднезадней оси глаза, мм   Axial length, mm	23,6±1,0 (21,5–25,6)
Средняя толщина сетчатки в фовеальной зоне, мкм; $Me [Q1; Q3]$   Average retinal thickness in the foveal zone, $\mu m$ ; $Me [Q1; Q3]$	320 [310; 350]
Длительность заболевания, месяцев   Duration of the disease, months	6,9±1,2 (4–9)



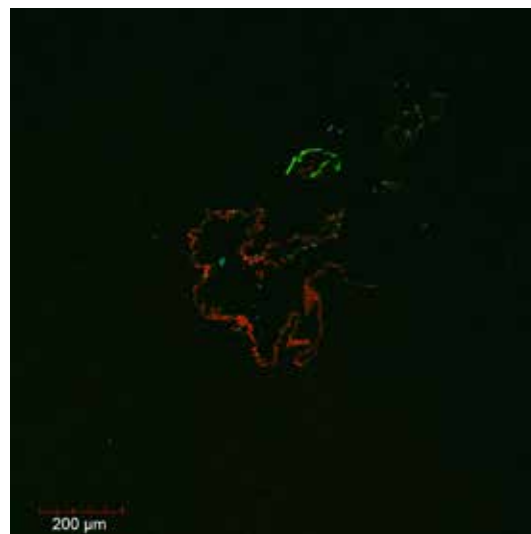
*Рис. 3.* Срез фрагмента удаленной внутренней пограничной мембраны. Иммунофлуоресцентное окрашивание: ламинин  $\gamma 3$ , контрастирование ядер Hoechst #33258. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия,  $\times 100$

*Fig. 3.* Cross-section of a fragment of the removed internal limiting membrane. Immunofluorescent staining: laminin  $\gamma 3$ , nuclear counterstaining Hoechst #33258. Confocal laser scanning microscopy,  $\times 100$



*Рис. 4.* Срез фрагмента комплекса эпиретинальной мембраны и внутренней пограничной мембраны. Иммунофлуоресцентное окрашивание: коллаген IV  $\alpha 1\alpha 2$ , контрастирование ядер Hoechst #33258. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия с наложением изображения фазово-контрастной микроскопии,  $\times 600$

*Fig. 4.* Cross-section of a fragment of the epiretinal membrane and internal limiting membrane complex. Immunofluorescence staining:  $\alpha 1\alpha 2$  type IV collagen, nuclear counterstaining Hoechst #33258. Confocal laser scanning microscopy with superposition of phase-contrast microscopy image,  $\times 600$



*Рис. 5.* Фрагмент удаленного комплекса эпиретинальной мембраны и внутренней пограничной мембраны, I морфологический тип. Иммунофлуоресцентное окрашивание: ламинин  $\gamma 3$  (зеленое свечение), коллаген IV  $\alpha 1\alpha 2$  (красное свечение), контрастирование ядер Hoechst #33258. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия,  $\times 100$

*Fig. 5.* Fragment of a removed complex of the epiretinal membrane and internal limiting membrane, morphological type I. Immunofluorescent staining: laminin  $\gamma 3$  (green glow),  $\alpha 1\alpha 2$  type IV collagen (red glow), nuclear contrast Hoechst #33258. Confocal laser scanning microscopy,  $\times 100$

В результате исследуемые маркеры коллаген IV  $\alpha 1\alpha 2$  и ламинин  $\gamma 3$  подтвердили свою специфичность при окрашивании ВПМ в составе изучаемых образцов.

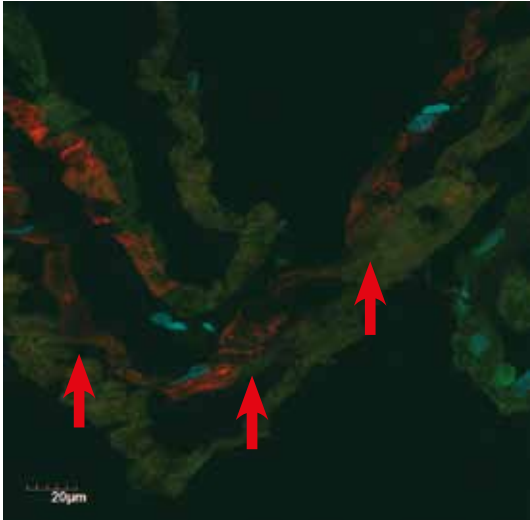
Для подтверждения гипотезы о специфичности выбранных маркеров сформирована группа из 29 образцов иЭРМ + ВПМ, удаленных с поверхности сетчатки. При анализе данных иммуногистохимического исследования удаленных образцов были выявлены три тенденции формирования взаимоотношений между иЭРМ и ВПМ, которые нами названы морфологическими типами иЭРМ.

1. Раздельное расположение иЭРМ и ВПМ (восемь образцов).
2. иЭРМ с участками фиксации к ВПМ (11 образцов).
3. иЭРМ и ВПМ представляют собой единый комплекс с измененной структурой (10 образцов).

Для I морфологического типа иЭРМ было характерно раздельное расположение иЭРМ и ВПМ без наличия участков фиксации (рис. 5)

При II морфологическом типе иЭРМ отмечалось наличие как участков адгезии иЭРМ к ВПМ, так и участков свободного расположения мембран без фиксации. Визуализируется наличие участков адгезии иЭРМ с ВПМ (указаны красными стрелками на рис. 6), также помимо наличия участков адгезии в данном образце

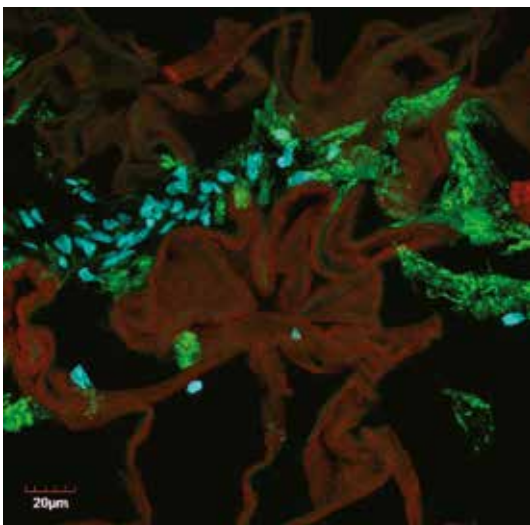




*Рис. 6.* Фрагмент удаленного комплекса эпиретинальной мембраны и внутренней пограничной мембраны, II морфологический тип. Иммунофлуоресцентное окрашивание: ламинин  $\gamma 3$  (зеленое свечение), коллаген IV  $\alpha 1\alpha 2$  (красное свечение), контрастирование ядер Hoechst #33258.

*Красными стрелками* указаны участки адгезии мембран. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия,  $\times 600$

*Fig. 6.* A fragment of the removed complex of the epiretinal membrane and internal limiting membrane, morphological type II. Immunofluorescent staining: laminin  $\gamma 3$  (green glow),  $\alpha 1\alpha 2$  type IV collagen (red glow), nuclear contrast Hoechst #33258. *Red arrows* indicate membrane adhesion sites. Confocal laser scanning microscopy,  $\times 600$



*Рис. 7.* Фрагмент удаленного комплекса эпиретинальной мембраны и внутренней пограничной мембраны, II морфологический тип. Иммунофлуоресцентное окрашивание: ламинин  $\gamma 3$  (красное свечение), коллаген IV  $\alpha 1\alpha 2$  (зеленое свечение), контрастирование ядер Hoechst #33258. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия,  $\times 600$

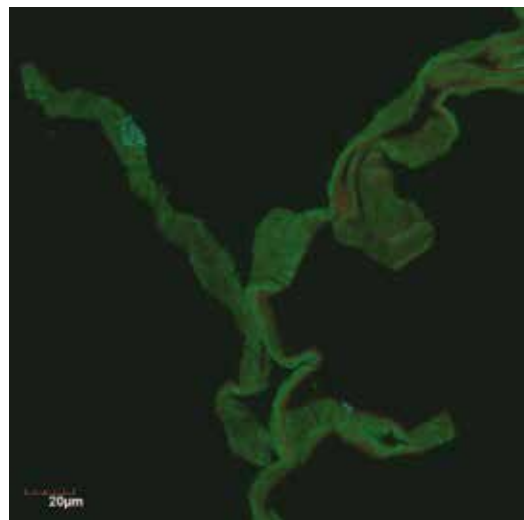
*Fig. 7.* A fragment of the removed complex of the epiretinal membrane and internal limiting membrane, morphological type II. Immunofluorescent staining: laminin  $\gamma 3$  (red glow), collagen IV  $\alpha 1\alpha 2$  (green glow), nuclear contrast Hoechst #33258. Confocal laser scanning microscopy,  $\times 600$

наблюдается обширная «складчатость» ВПМ, обусловленная предположительно выраженными контрактивными свойствами иЭРМ, которая показана на рисунке 7.

Ключевой особенностью III морфологического типа иЭРМ являлось наличие единой измененной структуры, окрашиваемой как на ламинин  $\gamma 3$ , так и на коллаген IV  $\alpha 1\alpha 2$  (рис. 8). При этом в данных мембранах невозможно различить отдельные компоненты, образцы представляют собой конгломерат измененных клеток и внеклеточного матрикса.

### Обсуждение

Актуальным на сегодняшний день является исследование не только качественного клеточного состава иЭРМ, но и различных комбинаций взаимоотношения структурных компонентов эпиретинальной и внутренней пограничной мембран в их составе. Известно, что модификация клеточного фенотипа и функций клеток в процессе прогрессирования иЭРМ приводит к интенсификации синтеза компонентов ВКМ [3]. Чрезмерное накопление коллагена с изменением свойств ВКМ, в свою очередь, влияет на пролиферативный потенциал и способность к сокращению мембран, что клинически проявляется прогрессированием и выраженностью признаков заболевания. Тем не



*Рис. 8.* Фрагмент удаленного комплекса эпиретинальной мембраны и внутренней пограничной мембраны, III морфологический тип. Иммунофлуоресцентное окрашивание: ламинин  $\gamma 3$  (зеленое свечение), коллаген IV  $\alpha 1\alpha 2$  (красное свечение), контрастирование ядер Hoechst #33258. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия,  $\times 600$

*Fig. 8.* A fragment of the removed epiretinal membrane and internal limiting membrane complex, morphological type III. Immunofluorescent staining: laminin  $\beta 2$  (green glow),  $\alpha 1\alpha 2$  type IV collagen (red glow), nuclear contrast Hoechst #33258. Confocal laser scanning microscopy,  $\times 600$



менее характер взаимодействия структур ВКМ между собой и с ВПМ сетчатки и иЭРМ изучен недостаточно.

Фиксация образцов иЭРМ с использованием тонких срезов позволила не только определить наличие искомым антигенов в составе изучаемого образца, но и визуализировать пространственное взаимоотношение компонентов ВКМ изучаемых мембран. Выявленные в рамках данной работы морфологические типы иЭРМ могут, с одной стороны, подтверждать результаты предыдущих работ [3], наглядно демонстрируя стадию прогрессирования иЭРМ, а с другой – указывать на наличие отдельных различных форм заболевания, выявление которых при использовании клинических и инструментальных видов диагностики не представляется возможным. В пользу наличия отдельных форм патологии указывает тот факт, что длительность заболевания у исследуемых пациентов была статически однородна и составляла  $6,9 \pm 1,2$  месяца. Дальнейшее качественное и количественное изучение клеточного состава, соотношения компонентов ВКМ, изменений клеточной адгезии и пространственных взаимоотношений в составе иЭРМ, а также корреляция их с клиническими показателями пациентов с данным диагнозом позволит дать более детальную оценку выявленным морфологическим типам иЭРМ и определить стратегии по профилактике и лечению заболевания.

## Заключение

Ламинин  $\gamma 3$  и коллаген IV  $\alpha 1 \alpha 2$  являются достоверными маркерами внутренней пограничной мембраны, которые позволяют исследовать пространственные взаимоотношения идиопатической эпиретинальной мембраны и внутренней пограничной мембраны в составе изучаемых образцов идиопатической эпиретинальной мембраны при использовании предложенного метода фиксации с формированием тонких срезов. Предварительные результаты указывают на три тенденции формирования взаимоотношений между идиопатической эпиретинальной мембраной и внутренней пограничной мембраной (три морфологических типа идиопатической эпиретинальной мембраны), требующие дальнейшего изучения с использованием клинических данных и методов статистического анализа.

## Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – С.А. Борзенко, С.В. Колесник, Д.С. Островский, А.С. Журавлев.  
Сбор и обработка материала – А.И. Колесник, М.Х. Хубецова, Т.З. Керимов, А.А. Чурилов.  
Анализ данных – С.В. Колесник, Д.С. Островский, А.С. Журавлев.  
Написание текста – Д.С. Островский, А.С. Журавлев, С.В. Колесник.  
Редактирование – С.А. Борзенко, С.В. Колесник, М.Х. Хубецова.

## Author contribution

Conceived the study and designed the experiment – S.A. Borzenok, S.V. Kolesnik, D.S. Ostrovskiy, A.S. Zhuravlev.  
Data collection – A.I. Kolesnik, M.Kh. Khubetsova, T.Z. Kerimov, A.A. Churilov.  
Data analysis – S.V. Kolesnik, D.S. Ostrovsky, A.S. Zhuravlev.  
Wrote the paper – D.S. Ostrovskiy, A.S. Zhuravlev, S.V. Kolesnik.  
Edited the manuscript – S.A. Borzenok, S.V. Kolesnik, M.Kh. Khubetsova.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

- Xiao W, Chen X, Yan W, Zhu Z, He M. Prevalence and risk factors of epiretinal membranes: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *BMJ Open*. 2017;7(9):e014644. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014644.
- Fung AT, Galvin J, Tran T. Epiretinal membrane: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021;49(3):289–308. DOI: 10.1111/ceo.13914.
- Борзенко С.А., Захаров В.Д., Миридонова А.В., Куприянова А.Г., Колесник С.В., Островский Д.С. и др. Патофизиологические механизмы эпителиально-мезенхимальной трансформации при идиопатическом эпиретинальном фиброзе. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020;64(1):15–22. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.15-22.
- Borzenok SA, Zakharov VD, Miridonova AV, Kupriyana AG, Kolesnik SV, Ostrovsky DS et al. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*. 2020;64(1):15–22 (In Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.15-22.
- Vinore SA, Campochiaro PA, Conway BP. Ultrastructural and electron-immunocytochemical characterization of cells in epiretinal membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(1):14–28. PMID: 1688833.
- Morino I, Hiscott P, McKechnie N, Grierson I. Variation in epiretinal membrane components with clinical duration of the proliferative tissue. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(7):393–9. DOI: 10.1136/bjo.74.7.393.
- Guérin CJ, Wolfshagen RW, Eifrig DE, Anderson DH. Immunocytochemical identification of Müller's glia as a component of human epiretinal membranes. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 1990;31(8):1483–91. PMID: 2387681.
- Bu SC, Kuijjer R, van der Worp RJ, Postma G, Renardel de Lavalette VW, Li XR et al. Immunohistochemical evaluation of idiopathic epiretinal membranes and in vitro studies on the effect of TGF- $\beta$  on Müller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(11):6506–14. DOI:10.1167/iovs.14-15971.
- Kritzenberger M, Junglas B, Framme C, Helbig H, Gabel VP, Fuchshofer R et al. Different collagen types define two types of idiopathic epiretinal membranes. *Histopathology*. 2011;58(6):953–65. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03820.x.
- Gandorfer A, Scheler R, Haritoglou C, Schumann R, Nentwich M, Kampik A. Pathology of the macular hole rim in flat-mounted internal limiting membrane specimens. *Retina*. 2009;29(8):1097–105. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181aa8fb1.
- Schumann RG, Banyai D, Hagenau F, Mautone L, Hammer T, Wolf A et al. Pores of the internal limiting membrane: a common finding in vitreomaculopathies. *Retina*. 2023;43(10):1773–9. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003859.
- Alterra A, Tosi GM, Regoli M, De Benedetto E, Bertelli E. The extracellular matrix complexity of idiopathic epiretinal membranes and the bilaminar arrangement of the associated internal limiting membrane in the posterior retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(9):2559–71. DOI: 10.1007/s00417-021-05156-6.

12. *Timpl R, Rohde H, Robey PG, Rennard SI, Foidart JM, Martin GR.* Laminin-a glycoprotein from basement membranes. *J Biol Chem.* 1979;254(19):9933–7. PMID: 114518.
13. *Halfier W, Sebag J, Cunningham ET Jr.* II.E. Vitreoretinal interface and inner limiting membrane. In: J. Sebag (ed.). *Vitreous: in health and disease.* New York: Springer, 2014. P. 165–91. DOI: 10.1007/978-1-4939-1086-1\_11.
14. *Regoli M, Tosi GM, Neri G, Altera A, Orazioli D, Bertelli E.* The peculiar pattern of type IV collagen deposition in epiretinal membranes. *J Histochem Cytochem.* 2020;68(2):149–62. DOI: 10.1369/0022155419897258.

### Информация об авторах

Сергей Анатольевич Борзенко – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Центром фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», профессор кафедры офтальмологии Российского университета медицины.

Светлана Валерьевна Колесник – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Дмитрий Сергеевич Островский – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией трансплантологии и клеточной биологии Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Алексей Сергеевич Журавлев – аспирант отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Мадина Хетагровна Хубецова – кандидат медицинских наук, заведующая глазным тканевым банком НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Тимур Захарович Керимов – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории трансплантологии и клеточной биологии Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», ассистент кафедры офтальмологии Российского университета медицины.

Алексей Александрович Чурилов – младший научный сотрудник лаборатории трансплантологии и клеточной биологии Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Антон Игоревич Колесник – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

### Author information

Sergey A. Borzenok – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Fundamental and Applied Medical and Biological Problems, S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”; Professor, Ophthalmology Department, Russian University of Medicine.

<https://orcid.org/0000-0001-9160-6240>

Svetlana V. Kolesnik – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Vitreoretinal Surgery and Eye Diabetes, S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-0939-024X>

Dmitriy S. Ostrovskiy – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Transplantology and Cell Biology, Center for Fundamental and Applied Medical and Biological Problems, S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-2817-7102>

Alexey S. Zhuravlev – Postgraduate Student, Department of Vitreoretinal Surgery and Eye Diabetes, S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-6306-0428>

Madina Kh. Khubetsova – Cand. Sci. (Med.), Head of the Eye Tissue Bank, S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-6378-8750>

Timur Z. Kerimov – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Transplantology and Cell Biology, Center for Fundamental and Applied Medical and Biological Problems, S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”; Teaching Assistant, Ophthalmology Department, Russian University of Medicine.

<https://orcid.org/0000-0001-8967-6370>

Alexey A. Churilov – Junior Researcher, Laboratory of Transplantology and Cell Biology, Center for Fundamental and Applied Medical and Biological Problems, S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”.

<https://orcid.org/0000-0003-1018-8257>

Anton I. Kolesnik – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Vitreoretinal Surgery and Eye Diabetes, S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-6835-7204>

## Морфологическая реакция GFAP+ клеток тимуса на поступление мелатонина в разных световых условиях

Е.М. Лузикова, А.В. Московский, Ю.Н. Уруков

ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

**Резюме. Введение.** Популяция клеток тимуса, формирующаяся из нервного гребня, может быть выявлена с помощью антител к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP) и не перекрывается с популяцией клеток, содержащих нейронспецифическую енолазу (NSE). Цель исследования состояла в изучении реакции GFAP+ клеток тимуса на изменение фотопериода и введение мелатонина.

**Материалы и методы.** Проведено сравнительное исследование GFAP+ клеток тимуса 4-недельных нелинейных мышей, которые были разделены на шесть групп: I и II группы содержали в условиях естественного фотопериода, III и IV группы в условиях постоянного затемнения, V и VI группы в условиях постоянного освещения в течение 4 недель. Препарат мелаксен *ad libitum* в концентрации 4 мг/л с питьевой водой на протяжении 4 недель получали животные II, IV и VI групп. Антитела к GFAP использовались для выявления астроцитоподобных клеток в тимусе.

**Результаты.** В дольке тимуса GFAP+ клетки диффузной эндокринной системы встречаются в кортикомедуллярной, субкапсулярной зонах, толще коркового вещества долек. В условиях постоянного освещения (24/24) отмечалось увеличение количества исследуемых клеток в кортикомедуллярной зоне долек, а оптическая плотность GFAP снижалась во всех исследуемых клеточных зонах. При поступлении мелатонина в условиях постоянного освещения в течение 4 недель наблюдалось снижение общего числа исследуемых клеток, увеличение содержания GFAP в клетках диффузной эндокринной системы и одновременно снижение площади инволюции в тимусе.

**Заключение.** Наше исследование показало, что GFAP+ клетки вилочковой железы чувствительны к изменению фотопериода. В условиях постоянного освещения наблюдались выраженные морфологические изменения в GFAP+ клетках, которые сопровождались деструктивными изменениями в дольках тимуса и нивелировались при введении мелатонина.

**Ключевые слова:** глиальный фибриллярный белок, диффузная эндокринная система, тимус, мелатонин, фотопериод

**Для корреспонденции:** Елена Михайловна Лузикова. E-mail: nema76@mail.ru

**Для цитирования:** Лузикова Е.М., Московский А.В., Уруков Ю.Н. Морфологическая реакция GFAP+ клеток тимуса на поступление мелатонина в разных световых условиях. Клини. эксп. морфология. 2025;14(2):60–69. DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.60-69.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 01.10.2024. Получена после рецензирования 21.10.2024. Принята в печать 02.12.2024.

## Morphological reaction of GFAP+ thymus cells to melatonin supply under different light conditions

Е.М. Luzikova, A.V. Moskovsky, Yu.N. Urukov

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

**Abstract. Introduction.** The neural crest-derived thymic cell population can be detected using glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibodies and it does not overlap with the neuron-specific enolase (NSE+) cell population. We focused on investigating the response of GFAP+ thymic cells to photoperiod changes and melatonin administration.

**Materials and methods.** We performed a 4-week experiment on sixty 3-week-old male Wistar rats, which were divided into 6 groups: groups I and II were kept in the natural photoperiod; groups III and IV were in constant darkness; and groups V and VI were observed under constant light (24 hours). Subjects from groups II, IV, and VI were given *ad libitum* access to drinking water with “Melaxen” at a concentration of 4 mg/L. Antibodies to GFAP were used to detect astrocyte-like cells in the thymus.

*Results.* In the thymus lobule, GFAP+ cells were found in the corticomedullary and subcapsular zones, as well as in the cortical thickness of the lobules. Under the conditions of constant light, the number of the studied cells increased in the premedullary zone of the lobules, whereas the optical density of glial fibrillary acidic protein decreased in all studied cell zones. In groups V and VI, we observed a decrease in the total number of the studied cells and thymus involution area, as well as an increase in the content of glial fibrillary acidic protein in the cells of the diffuse endocrine system.

*Conclusion.* Our study has shown that GFAP+ cells of the thymus gland are sensitive to photoperiod changes. Under conditions of constant light, pronounced morphological changes are observed in GFAP+ cells. The changes are accompanied by destructive changes in the thymus lobules and can be leveled by melatonin introduction.

**Keywords:** glial fibrillary protein, diffuse endocrine system, thymus gland, melatonin, photoperiod

**Corresponding author:** Elena M. Luzikova. E-mail: nema76@mail.ru

**For citation:** Luzikova E.M., Moskovsky A.V., Urukov Yu.N. Morphological reaction of GFAP+ thymus cells to melatonin supply under different light conditions. Clin. exp. morphology. 2025;14(2):60–69 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.60-69.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Received** 01.10.2024. **Received in revised form** 21.10.2024. **Accepted** 02.12.2024.

## Введение

Диффузная эндокринная система (ДЭС) тимуса регулирует пролиферацию и антигеннезависимую дифференциацию Т-лимфоцитов, контролирует миграцию и антигензависимую дифференциацию лимфоцитов в периферических иммунных органах, адаптацию к изменяющимся условиям внешней среды. У позвоночных животных выделяют три разные популяции клеток ДЭС тимуса: аргентафинные клетки, аргирофильные клетки и биоаминсодержащие клетки [1]. В тимусе птиц были выявлены три популяции клеток ДЭС, имеющих одинаковую локализацию и являющихся тремя разными популяциями нейрональных/нейроэндокринных клеток: клетки, содержащие хромогранин А (CgA+), клетки, формирующиеся из нервного гребня (HNK-1+), и клетки, содержащие нейронспецифическую енолазу (NSE+) [2].

Клетки тимуса, формирующиеся из нервного гребня, могут быть выявлены с помощью антител к GFAP – глиальному фибриллярному кислом белку [3]. В тимусе GFAP+ являются афферентные и эфферентные нервные волокна, а также отростчатые клетки, которые образуют тесную «синапсоподобную» ассоциацию отростков немиелинизирующих шванновских клеток с различными подмножествами дендритных клеток и лимфоцитами – В-клетками, CD4+/CD8+ тимоцитами [4].

GFAP – это белок промежуточных филаментов (IF) типа III, который экспрессируется в астроцитах нервной системы [5, 6], глиальных клетках мезентериальной нервной системы [7–9], органах чувств [10, 11], селезенке [12], печени [13]. GFAP участвует в регуляции шаперонопомедованной аутофагии [14], оказывает положительное влияние на импорт D-аспартата через плазматическую мембрану и внутриклеточный транспорт белков [15].

Периодическая смена темного и светлого времени суток обеспечивает биохимические и физиологические

ритмы подавляющего большинства организмов нашей планеты. Нарушение естественного ритма свет/темнота является стрессом для животных с дневной и ночной активностью, а длительное отсутствие фотопериодичности приводит к морфологическим изменениям в разных органах. Например, постоянный свет индуцирует оксидативный стресс и аутофагию клеток гиппокампа мышей [16], снижает число CD4+, CD8+, CD3+ клеток селезенки, подавляет дифференцировку и созревание молодых тимоцитов и обуславливает инволюцию тимуса [17]. Постоянное затемнение приводит к снижению числа дендритов и плотности шипиков нейронов в гиппокампе дневных животных, а постоянный свет к аналогичному снижению нейронной сложности в гиппокампе дневных и ночных животных [18].

Анализ научной литературы показывает, что в последние два десятилетия объем экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о метаболизме и иммуномодулирующих свойствах мелатонина, значительно увеличился. Это обусловлено большим числом терапевтических эффектов мелатонина: противовоспалительным [19], антиоксидантным, геропротекторным [20], онкопротекторным [21, 22]. Не подлежит сомнению, что в основе всех этих эффектов лежит иммуномодулирующая способность мелатонина. Тем не менее информации о том, как взаимосвязаны нервный, иммунный компоненты в лимфоидных органах в экспериментальной модели с изменением фотопериода, недостаточно.

Цель настоящего исследования состояла в изучении реакции GFAP+ клеток тимуса на отсутствие фотопериодичности и введение мелатонинсодержащего препарата мелаксен.

## Материалы и методы

Объектом гистологического исследования служил тимус 60 половозрелых белых нелинейных мышей-самцов. Критерии включения: пол (самцы), возраст

3 недели (на сроке 3,5–4 недели тимус мышей развит максимально, с 4 недель начинается возрастная инволюция), масса 11–12 граммов, нормальная активность (подвижность оценивали с помощью теста «Открытое поле»), густая блестящая шерсть, нормальный аппетит (мышь должна принимать пищу в 07:00 при кормлении). Критерии исключения: недостаточный или избыточный вес, редкая тусклая шерсть, недостаточная подвижность, агрессия, плохой аппетит (мышь не ели при кормлении в 07:00). При проведении исследования мы руководствовались положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (18.03.1986). Модель исследования одобрена локальным этическим комитетом Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова (протокол № 5 от 10.11.2023).

Мелатонин вводили перорально (мелаксен, Unipharm, Inc., США) *ad libium* в концентрации 4 мг/л с питьевой водой в течение 4 недель, поскольку он легко проникает через кишечный и гематоэнцефалический барьер, после экзогенного введения обнаруживается в крови и мозге в высоких концентрациях [23]. Регистрировали объем выпиваемой жидкости в клетке с 10 животными в течение 10 дней перед началом эксперимента и вычисляли средний объем для расчета дозы препарата на одну клетку. Затем проводили вычисление среднего объема выпиваемой жидкости в конце каждой недели эксперимента. В первую неделю было установлено, что ежедневно мышь выпивает в среднем  $1,35 \pm 0,31$  мл, начиная с третьей недели объем выпиваемой жидкости увеличился до  $1,97 \pm 0,23$  мл ( $M \pm m$ ) раствора. Рассчитанная доза мелатонина для мыши с учетом 15% биодоступности составила в среднем 0,05 мг (26 мг/кг).

Животные были распределены на шесть групп.

I – животные ( $n=10$ ), которые содержались в течение 4 недель эксперимента в обычных условиях вивария (естественное освещение; продолжительность светового дня 8–9 часов (9/24); освещенность на уровне клеток в утренние часы 50–150 люкс, днем в пасмурный день до 300 люкс, в ясный день до 800 люкс, вечером 100–200 люкс; свободный доступ к питьевой воде и корму).

II – животные ( $n=10$ ), получавшие синтетический мелатонин *ad libium* в виде водного раствора в концентрации 4 мг/л, находившегося в свободном доступе в поилке (что составляет в среднем на одно животное 30 мг в сутки) в течение 4 недель, содержались в обычных условиях вивария (естественное освещение; продолжительность светового дня 8–9 часов; освещенность на уровне клеток в утренние часы 50–150 люкс, днем в пасмурный день до 300 люкс, в ясный день до 800 люкс, вечером 100–200 люкс; свободный доступ к питьевой воде и корму).

III – животные ( $n=10$ ), находившиеся в условиях постоянного затемнения (клетки размещались в темной комнате, освещенность в клетках в течение дня

составляла 0,5–1 люкс (0/24), при кормлении 7–9 люкс) в течение 4 недель. Животные имели свободный доступ к питьевой воде и корму.

IV – животные ( $n=10$ ), получавшие синтетический мелатонин *ad libium* в концентрации 4 мг/л с питьевой водой в течение 4 недель и находившиеся в условиях постоянного затемнения (освещенность в клетках в течение дня составляла 0,5–1 люкс (0/24); при кормлении 7–9 люкс). Животные имели свободный доступ к питьевой воде и корму.

V – животные ( $n=10$ ), находившиеся в условиях постоянного освещения (24/24, 700 люкс) в течение 4 недель (свободный доступ к питьевой воде и корму).

VI – животные ( $n=10$ ), получавшие синтетический мелатонин *ad libium* в концентрации 4 мг/л с питьевой водой в течение 4 недель и находившиеся в условиях освещения (24/24, 700 люкс; свободный доступ к питьевой воде и корму).

По окончании эксперимента мышам был 1 месяц и 3 недели. Их масса в среднем составляла  $19,4 \pm 1,3$  грамма. Животные были выведены из эксперимента методом ингаляции диоксида углерода. Тимусы извлекли сразу после усыпления на 28-е сутки эксперимента и фиксировали в 10% формалине с последующей заливкой в парафин. Все действия, предусматривавшие контакт с лабораторными мышами, осуществлялись с учетом требований Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ Минздрава России от 19.06.2003 № 267).

Антитела к GFAP (клон SPM507, Spring Bioscience, США, в разведении 1:100) применяли для выявления астроцитоподобных клеток ДЭС в тимусе [24] и безмиелиновых нервных волокон [4].

Препараты обрабатывались одновременно по следующему алгоритму.

- 1) Депарафинизация в ксилоле и регидратация в спиртах нисходящей концентрации с последующим промыванием в дистиллированной воде 2–5 минут;
- 2) блокирование эндогенной пероксидазы в 3% водном растворе перекиси водорода 10 минут при комнатной температуре, промывание в дистиллированной воде 2–5 минут;
- 3) перенесение стекол в 0,01 М фосфатно-солевой буфер (ФСБ) pH 7,4 на 5 минут (на этом этапе обработки и далее ФСБ может быть заменен трис-солевым буфером с pH 7,6);
- 4) инкубация с первичными антителами к GFAP во влажной камере при температуре  $+40^\circ\text{C}$  30 минут с последующим промыванием в ФСБ в течение 5 минут;
- 5) инкубация со вторичными антикроличьими или антимышинными антителами, соответственно, конъюгированными с полимером и пероксидазой хрена (EnVision+, Dako, Дания) 35 минут при комнатной температуре, далее промывание в ФСБ в течение 5 минут;
- 6) инкубация с раствором 3,3-диаминобензидинтетрагидрохлорида (DAB+, Dako, Дания) под визуальным контролем, не допуская появления неспецифического фона, 2–3 минуты, затем промывание в 2–3 порциях дистиллированной воды по 3–5 минут

в каждой; 7) подкрашивание препаратов гематоксилином Джилла в течение 30 секунд с последующим подсинением в щелочной воде; 8) дегидратация в спиртах восходящей концентрации, просветление в ксилоле и заключение в полистирол или другие перманентные среды.

**Статистическая обработка.** Количество клеток и оптическая плотность GFAP были рассчитаны при помощи программы SigmaScan Pro 5.0 (Systat, США) и микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия) при  $\times 400$ . Выводы о содержании вещества в клетках делали, измеряя его оптическую плотность в 100 клетках по каждому животному, исключая поврежденные или явно атипичные. В качестве фона вводилось изображение чистого предметного стекла. Для исключения неточности в подсчетах оптической плотности срезы органов животных сравниваемых экспериментальных групп окрашивали одновременно.

Оптическая плотность – мера непрозрачности слоя вещества для световых лучей, то есть степень поглощения света изучаемым объектом. Чем больше света поглощает объект, тем выше его оптическая плотность.

$$D = \lg (F_0/F),$$

где  $F_0$  – световой поток, падающий на образец;  $F$  – световой поток, прошедший через образец.

Оптическая плотность является безразмерной величиной, измеряется от 0 (полное пропускание) до 2 (полное поглощение). Оптическая плотность прямо пропорциональна толщине поглощающего слоя, а также концентрации вещества в образце:

$$D = x \times c \times h,$$

где  $x$  – удельный показатель поглощения вещества;  $c$  – концентрация вещества;  $h$  – толщина поглощающего слоя.

При анализе клеток в препарате выбор объекта измерения осуществлялся по принципу случайного бесповторного отбора. Измеряли все клетки подряд, причем по возможности в разных участках среза, исключая поврежденные или явно атипичные [25].

Для оценки инволюции тимуса делали 10 замеров площади соответствующих участков по каждому животному и вычисляли среднее значение по каждой экспериментальной группе.

Описательную статистическую обработку проводили при помощи программы Statistica 17 (IBM, США). Для анализа количества и оптической плотности исследуемых клеток использовали непараметрические статистические методы, так как выявлено ненормальное распределение, точки данных независимы. Сведения по количеству и оптической плотности исследуемых клеток представлены в виде  $Me \pm SEM$ . Использовали U-критерий Манна–Уитни и критерий Краскела–Уоллиса. Информация по площади инволюции представлена в виде  $M \pm SE$ , так как выявлено нормальное распределение данных. Был рассчитан

критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,01$ .

## Результаты

GFAP+ клетки в тимусе животных, содержащихся при естественной смене световой и темновой фаз, встречались в наружной субкапсулярной зоне (СЗ), во внутренней корковой зоне, в кортикомедуллярной зоне (КМЗ) и мозговом веществе (МВ) дольки, но число исследуемых клеток преобладало в мозговом веществе и кортикомедуллярной зоне коркового вещества дольки (рис. 1 А, 2 А). GFAP+ клетки МВ отростчатые, со слабой экспрессией GFAP (оптическая плотность  $0,14 \pm 0,005$ ) (рис. 1 В). В СЗ коркового вещества дольки исследуемые клетки были непостоянной округло-овальной формы, не имели отростков, средняя оптическая плотность GFAP равнялась  $0,43 \pm 0,01$  (рис. 1 С). В КМЗ локализовались клетки полигональной формы с выраженной экспрессией GFAP (оптическая плотность  $0,69 \pm 0,02$ ), без отростков (рис. 1 Е).

В капсуле и септах тимуса, толще коркового вещества, адвентиции сосудов выявлялись GFAP+ нервные волокна (рис. 1 D, F).

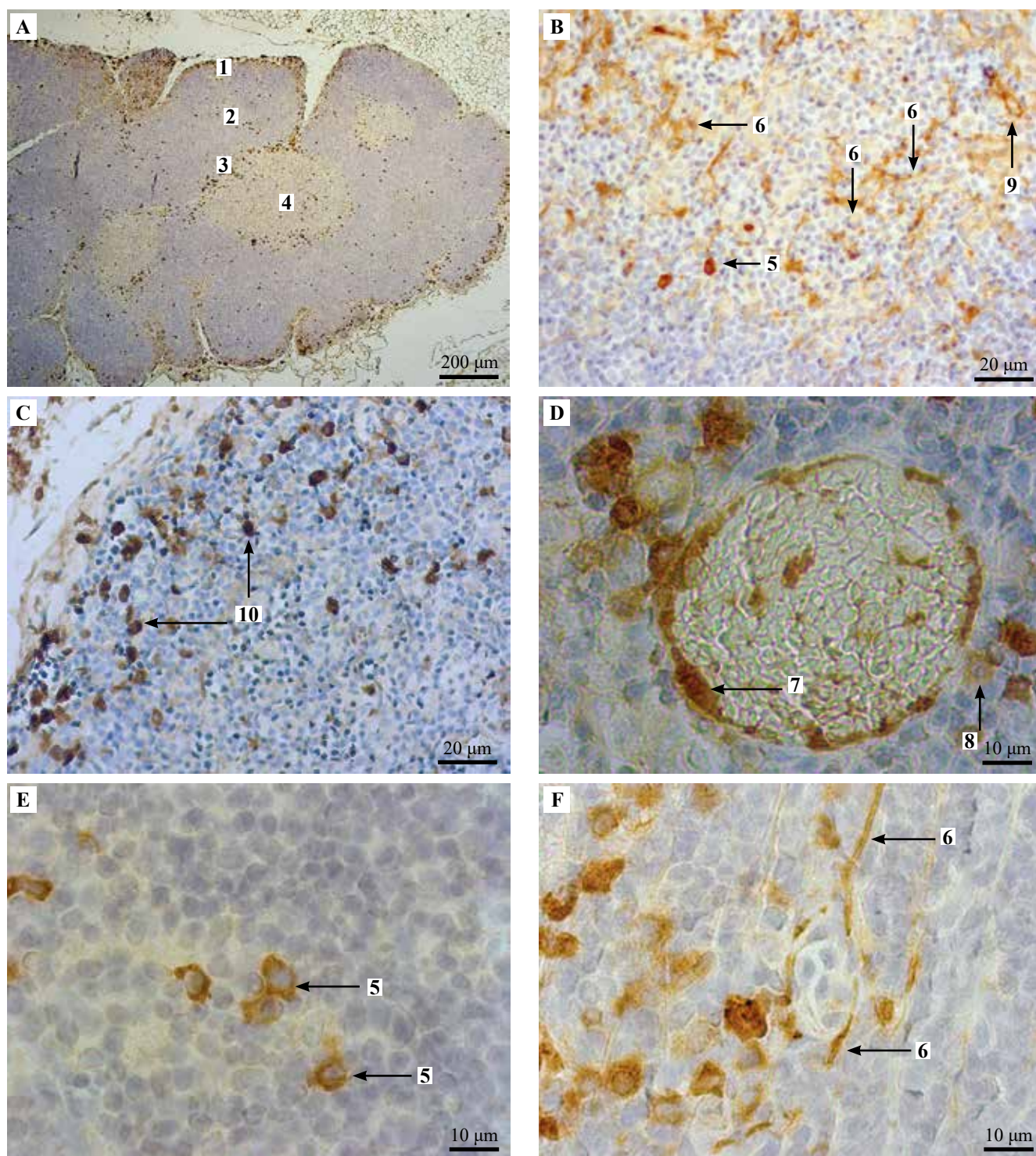
В условиях постоянного затемнения (0/24) не выявлены достоверные изменения числа GFAP+ клеток ДЭС в МВ долек тимуса и КЗ (рис. 2 С), но в СЗ долек мы наблюдаем снижение числа исследуемых клеток в 2 раза ( $p=0,02$ ). Оптическая плотность GFAP снижалась в клетках ДЭС КМЗ в 1,2 раза ( $p=0,0008$ ), в клетках ДЭС СЗ в 1,6 раза ( $p=0,0004$ ).

В отсутствие темного периода, при постоянном освещении (24/24) увеличилось число исследуемых клеток в КМЗ долек в 1,5 раза ( $p=0,004$ ), а в СЗ долек в 3 раза ( $p=0,006$ ) (рис. 2 Е). Число GFAP+ клеток в мозговом веществе долек снижалось в 6,3 раза ( $p=0,0003$ ) (рис. 3 А). В условиях постоянного освещения (24/24) оптическая плотность GFAP снижалась во всех исследуемых группах клеток: в клетках ДЭС МВ в 7 раз ( $p=0,005$ ), в клетках ДЭС КМЗ в 2 раза ( $p=0,0009$ ), в клетках ДЭС СЗ в 2 раза ( $p=0,005$ ) (рис. 3 В).

В группе мышей, содержащихся при постоянном затемнении (0/24), наблюдалась наименьшая средняя площадь инволюции тимуса –  $384\ 638 \pm 458$  мкм<sup>2</sup>. Показатели данной группы незначительно отличались от контрольных ( $469\ 761 \pm 1009$  мкм<sup>2</sup>). Наибольшую же площадь инволюции тимуса ( $650\ 8372 \pm 1722$  мкм<sup>2</sup>) имел тимус мышей, которые содержались при постоянном освещении (24/24).

Поступление мелатонина в условиях естественной смены световой и темновой фаз (9/15) приводило к уменьшению числа GFAP+ клеток ДЭС в мозговом веществе долек тимуса в 1,4 раза ( $p=0,006$ ) и значительному увеличению названных выше клеток в КМЗ долек в 4,6 раза ( $p=0,01$ ) (рис. 2 В). Оптическая плотность GFAP снижалась во всех исследуемых группах клеток: в клетках ДЭС МВ в 2,8 раза ( $p=0,0008$ ), в клетках ДЭС





*Рис. 1.* GFAP+ клетки тимуса мышей из группы контроля.

1 – субкапсулярная зона коркового вещества дольки, 2 – внутренняя корковая зона дольки, 3 – кортикомедулярная зона коркового вещества дольки, 4 – мозговое вещество дольки, 5 – GFAP+ клетки кортикомедулярной зоны, 6 – вегетативные нервные волокна в корковом веществе дольки тимуса, 7 – эндотелий, 8 – GFAP+ клетки мозгового вещества долек, 10 – GFAP+ клетки субкапсулярной зоны коркового вещества долек. А –  $\times 40$ , В, С –  $\times 400$ , D, E, F –  $\times 1000$

*Fig. 1.* GFAP+ cells of the thymuses in the control group (group I). IHC reaction of antibodies to GFAP

1 – subcapsular zone of the lobular cortex, 2 – inner cortical zone of the lobule, 3 – corticomedulary zone of the lobule, 4 – medulla, 5 – GFAP+ cells of the corticomedulary zone, 6 – autonomic GFAP+ nerve fibers in the thymic lobule cortex, 7 – endothelium, 8 – GFAP+ cells of the medullary substance, 9 – GFAP+ nerve fibers in the adventitial layer of blood vessels, 10 – GFAP+ cells of the subcapsular zone of the lobule. A –  $\times 40$ , B, C –  $\times 400$ , D, E, F –  $\times 1000$



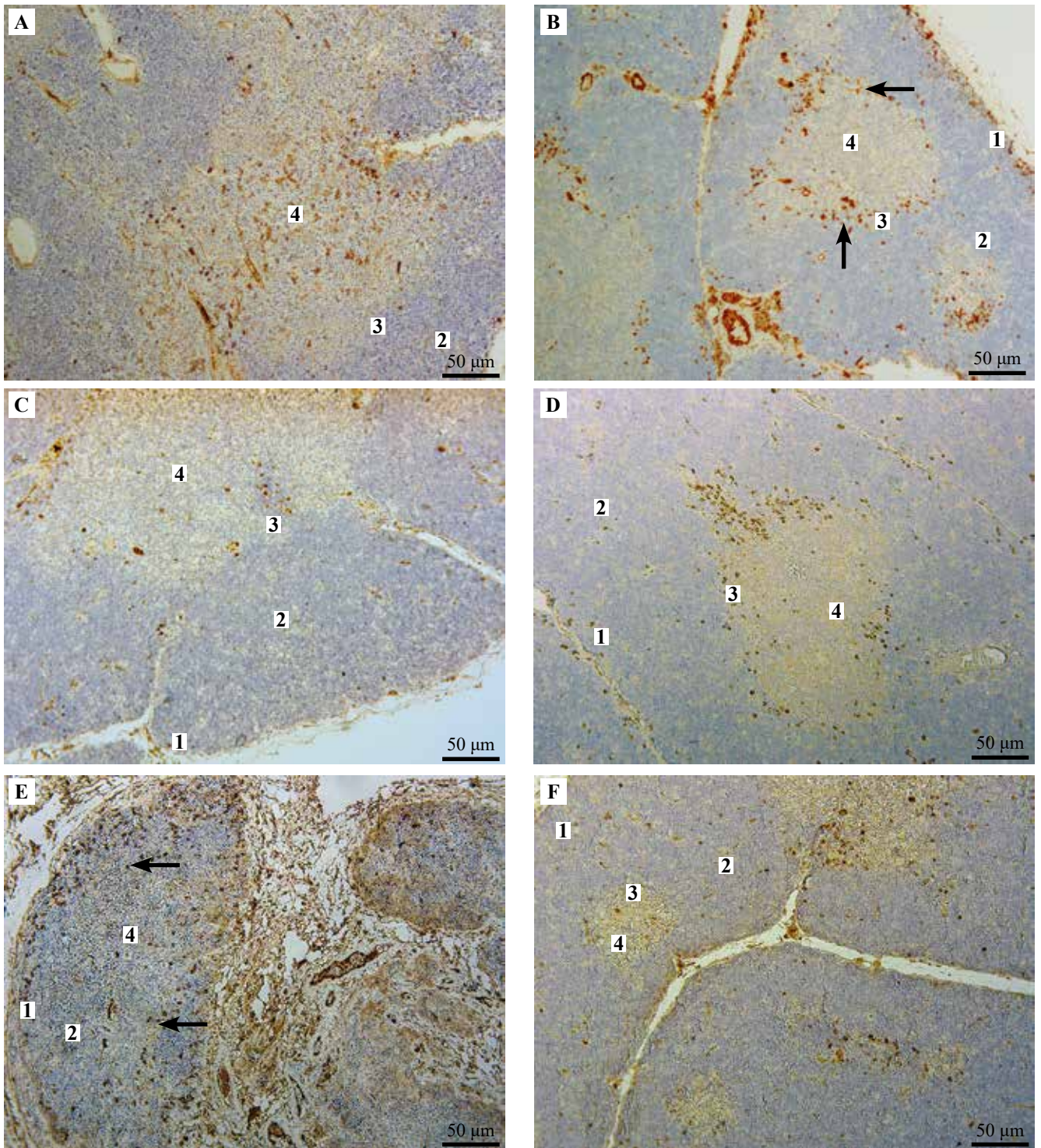


Рис. 2. Локализация GFAP+ клеток в дольках тимуса мышей разных экспериментальных групп.

А – при естественном освещении (I); В – при естественном освещении и получавших мелатонин (II); С – в условиях затемнения (III); Д – в условиях затемнения и получавших мелатонин (IV); Е – при постоянном освещении (V); F – при постоянном освещении и получавших мелатонин в течение 4 недель (VI). ИГХ окрашивание антителами к GFAP,  $\times 100$ . Стрелками показано увеличение количества GFAP+ в кортикомедуллярной зоне  
1 – субкапсулярная зона коркового вещества дольки, 2 – внутренняя корковая зона дольки, 3 – кортикомедуллярная зона коркового вещества дольки, 4 – мозговое вещество дольки.

Fig. 2. Localization of GFAP+ cells in the thymus lobules of different experimental groups. IHC assay to GFAP,  $\times 100$ .

A – animals kept in natural photoperiod (group I); B – animals kept in natural photoperiod and given melatonin (group II); C – animals kept in constant darkness (group III); D – animals kept in constant darkness and given melatonin (group IV); E – animals kept in constant light (group V); F – animals kept in constant light and given melatonin (group VI). Arrows indicate an increase in the number of GFAP+ cells in the corticomedullary zone  
1 – subcapsular zone of the lobular cortex, 2 – inner cortical zone of the lobule, 3 – corticomedullary zone of the lobule, 4 – medulla.



КМЗ в 1,5 раза ( $p=0,001$ ), в клетках ДЭС СЗ в 3,3 раза ( $p=0,0004$ ) (рис. 3).

На фоне поступления мелатонина в условиях отсутствия световой фазы при постоянном затемнении (0/24) снижалось число GFAP+ клеток ДЭС в мозговом веществе долек в 1,2 раза ( $p=0,01$ ) и в СЗ коркового

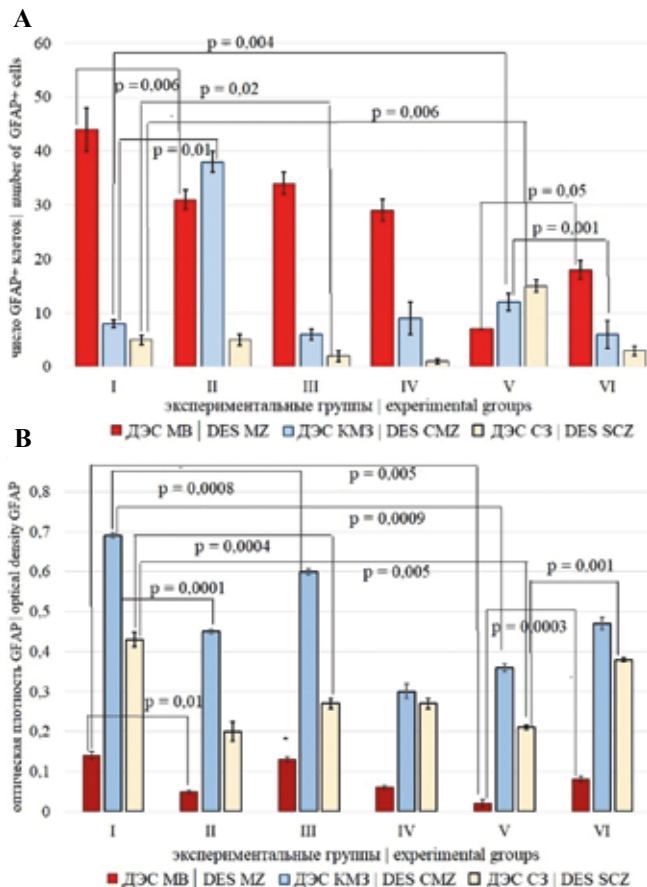


Рис. 3. Изменение числа (А) и оптической плотности (В) GFAP+ клеток в дольках тимуса мышей разных экспериментальных групп.

I – при естественном освещении; II – при естественном освещении и получавших мелатонин; III – в условиях затемнения; IV – в условиях затемнения и получавших мелатонин; V – при постоянном освещении; VI – при постоянном освещении и получавших мелатонин в течение 4 недель.

ДЭС МВ – клетки мозгового вещества дольки, ДЭС КМЗ – клетки кортикотимедулярной зоны коркового вещества дольки, ДЭС СЗ – клетки субкапсулярной зоны коркового вещества дольки

Fig. 3. Changes in the number (A) and optical density (B) of GFAP+ cells in the thymus lobules of mice from different experimental groups:

group I – animals kept in natural photoperiod; group II – animals kept in natural photoperiod and given melatonin; group III – animals kept in constant darkness; group IV – animals kept in constant darkness and given melatonin; group V – animals kept in constant light; group VI – animals kept in constant light and given melatonin.

DES-Med – cells of the medulla, DES-CMZ – cells of the corticomedullary zone of the lobular cortex, DES-SCZ – cells of the subcapsular zone of the lobular cortex

вещества долек тимуса в 2 раза ( $p=0,02$ ) (рис. 2 D). Оптическая плотность GFAP снижалась в клетках ДЭС МВ в 2,3 раза ( $p=0,002$ ), в клетках ДЭС КМЗ в 2 раза ( $p=0,0001$ ) (рис. 3).

Поступление мелатонина в условиях постоянного освещения восстанавливало экспрессию GFAP+ в стромальных клетках ДЭС мозгового вещества долек. Число GFAP+ клеток было снижено по сравнению с контрольными значениями (I группа), но наблюдалось повышение данного показателя по сравнению с V группой в 2,6 раза ( $p=0,05$ ) (рис. 3 А). В дольках тимуса животных данной экспериментальной группы отмечено уменьшение числа клеток в КМЗ в 2 раза ( $p=0,001$ ) (рис. 2 F).

Оптическая плотность GFAP повышалась во всех исследуемых морфофункциональных зонах: в клетках ДЭС МВ в 4 раза ( $p=0,0003$ ), в клетках ДЭС КМЗ в 1,3 раза ( $p=0,04$ ), в клетках ДЭС СЗ в 1,8 раза ( $p=0,001$ ) (рис. 3 В). Одновременно происходило уменьшение средней площади инволюции тимуса в 1,9 раза (S инволюции = 3 379 106 мкм<sup>2</sup>).

## Обсуждение

В дольке тимуса GFAP+ клетки ДЭС встречаются в кортикотимедулярной, субкапсулярной зонах, толще коркового вещества и мозговом веществе долек. Изменение количества и морфологических параметров GFAP+ клеток демонстрирует перемену в активности клеток ДЭС, формирующихся из нервного гребня [3], и, вероятно, является отражением адаптивных либо деструктивных процессов. В условиях постоянного освещения (24/24) отмечается увеличение количества исследуемых клеток в КМЗ долек, а оптическая плотность GFAP снижается во всех исследуемых группах клеток. Глиальный фибриллярный кислый белок входит в состав цитоскелета и участвует в шаперонзависимой аутофагии [14], оказывает положительное влияние на импорт через плазматическую мембрану D-аспартата [15], который при увеличении содержания в клетке вызывает антипролиферативное действие, что было отмечено в лимфоцитах [26] и фибробластах [27]. Выявленное снижение содержания GFAP в условиях постоянного освещения может свидетельствовать о деструктивных изменениях в исследуемых клетках, что подтверждается усилением инволюционного процесса в тимусе. Таким образом, изменение содержания GFAP посредством регуляции внутриклеточной и межклеточной концентрации D-аспартата может влиять на пролиферацию Т-лимфоцитов.

Еще одной популяцией клеток периферического звена ДЭС являются биоаминпродуцирующие клетки, локализация которых совпадает с популяцией GFAP+ клеток [28]. Известно, что в центральной нервной системе GFAP+ астроциты вырабатывают мелатонин и серотонин [29]. Если предположить, что и в тимусе популяции биоаминпродуцирующих и GFAP+ пересекаются, то снижение уровня GFAP может быть связано

с повышением уровня серотонина в клетках ДЭС КМЗ и в микроокружении лимфоцитов и, как следствие, усилением инволюции тимуса [28, 30].

Амфифильность мелатонина позволяет ему проникать через клеточные и ядерные мембраны и напрямую взаимодействовать с внутриклеточными структурами. Основные эффекты мелатонина связаны с действием на мембранные рецепторы лимфоцитов – MT1, MT2, MT3 и ядерные рецепторы, принадлежащие к суперсемейству рецепторов ретиноевой кислоты ROR $\alpha$  (NR1F1) и ROR $\beta$  (NR1F2) [31]. В исследованиях L.P. Niles, K.J. Armstrong и других выявлено, что MT1 рецепторы закладываются в прогениторных GFAP+ глиальных клетках нервной системы [32] и их стимуляция приводит к увеличению содержания GFAP в клетках и числа GFAP+ клеток [33].

Почему при поступлении мелатонина в условиях естественной смены темновой и световой фаз и при постоянном затемнении наблюдается уменьшение содержания GFAP, а при поступлении мелатонина в условиях постоянного освещения в течение 4 недель увеличение содержания GFAP в клетках ДЭС? Вероятно, при естественном фотопериоде и постоянном затемнении синтез пинеального мелатонина не нарушен и его воздействие кооперируется с экзогенным мелатонином. При постоянном же освещении синтез пинеального мелатонина подавлен. При этом важно учитывать и собственную продукцию мелатонина клетками ДЭС и лимфоцитами тимуса. Предполагаем, что превращение серотонина в мелатонин в клетках ДЭС и лимфоцитах тимуса в условиях освещения 24/24 также подавляется, так как в них происходит накопление серотонина [28]. Накопление серотонина в микроокружении лимфоцитов может являться основной причиной апоптоза последних, нарушая метаболизм триптофана и участвуя в развитии окислительного стресса [34], и именно в условиях иммуносупрессии проявляется стимулирующий эффект экзогенного мелатонина на пролиферацию лимфоцитов [35]. Зафиксировано снижение площади инволюции в тимусе по сравнению с группой животных, содержавшихся в аналогичных условиях и не получавших мелатонин. Выявленные в тимусе изменения под влиянием мелатонина сходны с изменениями в центральной нервной системе в условиях сдвига окислительно-восстановительного гомеостаза, когда наблюдаются снижение астроглиоза и нормализация содержания GFAP [36–38].

## Заключение

Наше исследование выявило чувствительность GFAP+ клеток диффузной эндокринной системы тимуса к отсутствию фотопериодичности. Мелатонин стабилизирует GFAP+ клетки тимуса, нормализуя в них содержание глиального фибриллярного белка независимо от условий освещения, что дополняет знания о механизмах его геропротекторного действия.

## Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Е.М. Лузикова.  
Сбор и обработка материала – Е.М. Лузикова.  
Написание текста – Е.М. Лузикова, А.В. Московский.  
Редактирование – Ю.Н. Уруков.

## Author contribution

Conceived the study and design the experiment – E.M. Luzikova.  
Collected the data and performed the analysis – E.M. Luzikova.  
Wrote the paper – E.M. Luzikova, A.V. Moskovsky.  
Edited the manuscript – Yu.N. Urukov.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. Mishra UK. Cytochemical identification of endocrine thymus of chicken in relation to aging. *Vet Res Forum.* 2013;4(3):137–43. PMID: 25653787.
2. Oubre CM, Zhang X, Clements KE, Porter TE, Berghman LR. Immunohistochemical assessment of the neurosecretory cells of the chicken thymus using a novel monoclonal antibody against avian chromogranin A. *Dev Comp Immunol.* 2004;28(4):337–45. DOI: 10.1016/j.dci.2003.08.008.
3. Boahen A, Hu D, Adams MJ, Nicholls PK, Greene WK, Ma B. Bidirectional crosstalk between the peripheral nervous system and lymphoid tissues/organs. *Front Immunol.* 2023;14:1254054. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1254054.
4. Hu D, Nicholls PK, Yin C, Kelman K, Yuan Q, Greene WK et al. Immunofluorescent localization of non-myelinating Schwann cells and their interactions with immune cells in mouse thymus. *J Histochem Cytochem.* 2018;66(11):775–85. DOI: 10.1369/0022155418778543.
5. Tan X, Neslund EM, Fentis K, Ding ZM. Fluorocitrate inhibition of astrocytes reduces nicotine self-administration and alters extracellular levels of glutamate and dopamine within the nucleus accumbens in male wistar rats. *Neuropharmacology.* 2024;255:110001. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.110001.
6. Nakamoto K, Tokuyama S. Spinal lipocalin 2 as a factor in the development of central post-stroke pain. *Brain Res.* 2024;1838:148976. DOI: 10.1016/j.brainres.2024.148976.
7. Mueller JL, Stavelly R, Guyer RA, Soos A, Bhawe S, Han C et al. Agrin Inhibition in enteric neural stem cells enhances their migration following colonic transplantation. *Stem Cells Transl Med.* 2024;13(5):490–504. DOI: 10.1093/stcltm/szae013.
8. Lu T, Huang C, Weng R, Wang Z, Sun H, Ma X. Enteric glial cells contribute to chronic stress-induced alterations in the intestinal microbiota and barrier in rats. *Heliyon.* 2024;10(3):e24899. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24899.
9. Almeida PP, Da Cruz BO, Thomasi B, Menezes AC, Brito ML, Costa NDS et al. Brazil nut-enriched diet modulates enteric glial cells and gut microbiota in an experimental model of chronic kidney disease. *J Am Nutr Assoc.* 2024;43(2):201–12. DOI: 10.1080/27697061.2023.2247057.
10. Holden JM, Wareham LK, Calkins DJ. Morphological and electrophysiological characterization of a novel displaced astrocyte in the mouse retina. *Glia.* 2024;72(7):1356–70. DOI: 10.1002/glia.24536.

11. Lopez IA, Ishiyama G, Acuna D, Ishiyama A. Otopetrin-2 immunolocalization in the human macula utricule. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2019;128(6\_suppl):96S–102S. DOI: 10.1177/0003489419834952.
12. Wei JP, Zhao ZX, Zeng J, Shang FH, Hua L, Yang Y et al. Yigong Powder regulates CXCL12/CXCR4 signaling to reduce glutamate release and prevent cognitive decline in mouse model of aging. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2023;48(23):6483–91 (In Chinese). DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20230811.702.
13. Wahid RM, Hassan NH, Samy W, Abdelhadi AA, Saadawy SF, Elsayed SF et al. Unraveling the hepatic stellate cells mediated mechanisms in aging's influence on liver fibrosis. *Sci Rep.* 2024;14(1):13473. DOI: 10.1038/s41598-024-63644-1.
14. Bandyopadhyay U, Sridhar S, Kaushik S, Kiffin R, Cuervo AM. Identification of regulators of chaperone-mediated autophagy. *Mol Cell.* 2010;39(4):535–47. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.08.004.
15. Phillips CL, Faridounnia M, Armao D, Snider NT. Stability dynamics of neurofilament and GFAP networks and protein fragments. *Curr Opin Cell Biol.* 2023;85:102266. DOI: 10.1016/j.ccb.2023.102266.
16. Yang Y, Yu L, Zhu T, Xu S, He J, Mao N et al. Neuroprotective effects of Rehmannia glutinosa polysaccharide on chronic constant light (CCL)-induced oxidative stress and autophagic cell death via the AKT/mTOR pathway in mouse hippocampus and HT-22 cells. *Int J Biol Macromol.* 2024;261(Pt 2):129813. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.129813.
17. Michurina SV, Miroshnichenko SM, Serykh AE, Ishchenko IY, Letyagin AY, Zavjalov EL. Light-induced functional pinealectomy. Effect on the thymus of C57BL/6 mice. *Bull Exp Biol Med.* 2022;174(1):152–8. DOI: 10.1007/s10517-022-05665-2.
18. Verma V, Kumari R, Singaravel M. Chronic altered light-dark cycle differentially affects hippocampal CA1 and DG neuronal arborization in diurnal and nocturnal rodents. *Chronobiol Int.* 2022;39(5):665–77. DOI: 10.1080/07420528.2021.2023561.
19. Megha KB, Arathi A, Shikha S, Alka R, Ramya P, Mohanan PV. Significance of melatonin in the regulation of circadian rhythms and disease management. *Mol Neurobiol.* 2024;61(8):5541–71. DOI: 10.1007/s12035-024-03915-0.
20. Qin T, Feng D, Zhou B, Bai L, Yin Y. Melatonin suppresses LPS-induced oxidative stress in dendritic cells for inflammatory regulation via the Nrf2/HO-1 axis. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(10):2012. DOI: 10.3390/antiox11102012.
21. Abecia JA, Garrido C, Gave M, Garcia AI, López D, Luis S et al. Exogenous melatonin and male foetuses improve the quality of sheep colostrum. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2020;104(5):1305–9. DOI: 10.1111/jpn.13362.
22. Agbaria S, Haim A, Fares F, Zubidat AE. Epigenetic modification in 4T1 mouse breast cancer model by artificial light at night and melatonin – the role of DNA-methyltransferase. *Chronobiol Int.* 2019;36(5):629–43. DOI: 10.1080/07420528.2019.1574265.
23. Rezzani R, Franco C, Hardeland R, Rodella LF. Thymus-pineal gland axis: revisiting its role in human life and ageing. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8806. DOI: 10.3390/ijms21228806.
24. Günther HS, Henne S, Oehlmann J, Urban J, Pleizier D, Renavier N et al. GFAP and desmin expression in lymphatic tissues leads to difficulties in distinguishing between glial and stromal cells. *Sci Rep.* 2021;11(1):13322. DOI: 10.1038/s41598-021-92364-z.
25. Голубцова Н.Н., Богданов А.В., Гунин А.Г. Гендерные особенности содержания ламинов в фибробластах кожи человека при хронологическом старении. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019;39(4):71–77. DOI: 10.15372/SSMJ20190409.  
Golubtsova NN, Bogdanov AV, Gunin AG. Gender features of lamina content in human skin fibroblasts in a process of chronological aging. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(4):71–77. DOI: 10.15372/SSMJ20190409.
26. Ivanova E, Matyushkin A, Sorokina A, Alexeeva S, Miroshkina I, Kachalov K et al. Low-affinity NMDA receptor antagonist hemantane in a topical formulation attenuates arthritis induced by Freund's Complete Adjuvant in rats. *Adv Pharm Bull.* 2024;14(1):241–52. DOI: 10.34172/apb.2024.002.
27. Сергеева Ю.А., Трофименко А.И., Федоренко Т.В., Гилевич И.В., Коломийцева Е.А., Каде А.Х. Влияние D-аспарагина на пролиферативную активность дермальных фибробластов человека. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(3):360–363. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15085.  
Sergeeva YuA, Trofimenko AI, Fedorenko TV, Gilevich IV, Kolomiycyeva EA, Kade AH. Influence of d-asparagine on the proliferative activity of human dermal fibroblasts. *Medical News of the North Caucasus.* 2020;15(3):360–363 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2020.15085.
28. Лузикова Е.М., Сергеева В.Е., Московский А.В., Сергеев П.В., Лукачев И.А., Московская О.И. Влияние фотопериода на серотонинергическую систему вилочковой железы и его роль в реализации эффектов экзогенного мелатонина. *Казанский медицинский журнал.* 2022;103(5):788–796. DOI 10.17816/KMJ2022-788.  
Luzikova EM, Sergeeva VE, Moskovsky AV, Sergeev PV, Lukachev IA, Moskovskaya OI. The effect of the photoperiod on the serotonergic system of the thymus and its role in the implementation of the effects of exogenous melatonin. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(5):788–796 (In Russ.). DOI 10.17816/KMJ2022-788.
29. Xiao SY, Liu YJ, Lu W, Sha ZW, Xu C, Yu ZH et al. Possible neuropathology of sleep disturbance linking to Alzheimer's disease: astrocytic and microglial roles. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:875138. DOI: 10.3389/fncel.2022.875138.
30. Лузикова Е.М., Сергеева В.Е., Гималдинова Н.Е. Исследование влияния светового режима и мелатонина на интенсивность инволюции тимуса крыс, опосредованную серотонинсодержащими тучными клетками. *Acta Medica Eurasica.* 2023;2:60–72. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-60-72.  
Luzikova EM, Sergeeva VE, Gimaldinova NE. Investigation of the effect of light regime and melatonin on the intensity of thymus involution in rats mediated by serotonin-containing mast cells. *Acta Medica Eurasica.* 2023;2:60–72 (In Russ.). DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-60-72.
31. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г., Рунова Г.Е., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении.

- Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):112–124. DOI: 10.14341/omet12279.  
*Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, Runova GE, Glinkina IV, Fadeev VV.* The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):112–124 (In Russ.). DOI: 10.14341/omet12279.
32. *Niles LP, Armstrong KJ, Rincón Castro LM, Dao CV, Sharma R, McMillan CR et al.* Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT1 receptor with neuronal and glial markers. *BMC Neurosci.* 2004;5:41. DOI: 10.1186/1471-2202-5-41.
33. *Yang YQ, Tiliwaerde M, Gao NN, Gu W, Zhang TT, Jin ZL.* GW117 induces anxiolytic effects by improving hippocampal functions. *Pharmacol Biochem Behav.* 2024;247:173927. DOI: 10.1016/j.pbb.2024.173927. Epub ahead of print.
34. *Lu YS, Chen J, He XR, Yang SL, Ma BJ, Yu J et al.* Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and benzo[a]pyrene (BaP) synergistically induce neurotoxicity in C6 rat glioma cells via the activation of neurotransmitter and Cyp1a1-mediated steroid hormone synthesis pathways. *Food Chem Toxicol.* 2024;193:115058. DOI: 10.1016/j.fct.2024.115058.
35. *Куклина Е.М., Глебездина Н.С.* Механизмы взаимодействия мелатонина с лимфоцитами. *Вестник Пермского Университета. Серия: Биология.* 2023;2:195–204. DOI: 10.17072/1994-9952-2023-2-195-204.  
*Kuklina EM, Glebezдина NS.* Mechanisms of interaction between melatonin with lymphocytes. *Bulletin of Perm University. Biology.* 2023;2:195–204. DOI: 10.17072/1994-9952-2023-2-195-204.
36. *Gao X, Sun H, Wei Y, Niu J, Hao S, Sun H et al.* Protective effect of melatonin against metabolic disorders and neuropsychiatric injuries in type 2 diabetes mellitus mice. *Phytomedicine.* 2024;131:155805. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155805.
37. *Zemniçak AB, Ribeiro RT, Pinheiro CV, de Azevedo Cunha S, Tavares TQ, Castro ET et al.* In vivo intracerebral administration of  $\alpha$ -ketoisocaproic acid to neonate rats disrupts brain redox homeostasis and promotes neuronal death, glial reactivity, and myelination injury. *Mol Neurobiol.* 2024;61(5):2496–513. DOI: 10.1007/s12035-023-03718-9.
38. *Labunets I, Rodnichenko A, Savosko S, Pivneva T.* Reaction of different cell types of the brain on neurotoxin cuprizone and hormone melatonin treatment in young and aging mice. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1131130. DOI: 10.3389/fncel.2023.1131130.

### Информация об авторах

Елена Михайловна Лузикова – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова.

Александр Владимирович Московский – доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова.

Юрий Николаевич Уруков – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова.

### Author information

Elena M. Luzikova – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, I.N. Ulyanov Chuvash State University.  
<https://orcid.org/0000-0002-1217-0985>

Alexander V. Moskovsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, I.N. Ulyanov Chuvash State University.  
<https://orcid.org/0000-0003-3043-9703>

Yuri N. Urukov – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, I.N. Ulyanov Chuvash State University.  
<https://orcid.org/0000-0003-4220-7731>



## Особенности эластогенеза в кожном покрове при его повреждении спицами дистракционного аппарата внешней фиксации

Е.Н. Горбач, Д.Р. Кислицина, О.В. Дюрягина, Н.В. Кубрак, Н.А. Кононович

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова Минздрава России, Курган, Россия

**Резюме.** *Введение.* Серьезным недостатком метода чрескостного дистракционного остеосинтеза является прорезывание кожного покрова и мягких тканей чрескостными фиксирующими спицами, что ведет к образованию рубцовых изменений кожи в области травмирования. Одной из причин формирования рубца при заживлении кожной раны считается нарушение эластогенеза. Цель исследования – изучить особенности эластогенеза в кожном покрове при его повреждении (прорезывании) спицами дистракционного аппарата внешней фиксации на этапах остеосинтеза.

*Материалы и методы.* Исследование выполнено на 26 взрослых крысах породы Вистар. Крысам осуществляли чрескостный остеосинтез бедренной кости аппаратом наружной фиксации. Тракцию чрескостно проведенной проксимальной спицы обеспечивали путем вращения гайки по стержневой части конструкции, имитируя прорезывание кожи при удлинении конечности. Животных выводили из эксперимента через 5 суток после монтажа внешней конструкции (n=4), через 5 (n=4) и 10 суток дистракции (n=4), через 14 суток фиксации (n=4) и через 30 суток после демонтажа аппарата (n=4). Исследовали кожный регенерат в области повреждения спицей. На гистологических препаратах эластические волокна выявляли с помощью окрашивания по Тенцеру–Унну. Эластогенез изучали методами описательной световой микроскопии и морфометрии.

*Результаты.* Выявлено существенное снижение содержания эластических волокон в рубцовой ткани, формирующейся в области повреждения кожного покрова спицевыми наружными фиксаторами как в ранние периоды эксперимента, когда происходит синтез внеклеточного матрикса, так и в более поздние периоды, соответствующие органотипической перестройке волокнистого компонента кожного регенерата. Содержание эластического компонента в кожном регенерате через месяц безаппаратного периода составило 1,61%, что в 6,4 раза меньше, чем в коже крыс контрольной группы.

*Заключение.* Пролонгированное тракционное прорезывание кожи спицей задерживает эпителизацию раны, изменяя продолжительность фаз репаративного процесса. Это приводит к формированию рубцовой ткани с очень малым содержанием деструктурированных эластических волокон.

**Ключевые слова:** кожная рана, чрескостный дистракционный остеосинтез, эластические волокна, рубцовая ткань

**Для корреспонденции:** Елена Николаевна Горбач. E-mail: gorbach.e@mail.ru

**Для цитирования:** Горбач Е.Н., Кислицина Д.Р., Дюрягина О.В., Кубрак Н.В., Кононович Н.А. Особенности эластогенеза кожного покрова при его повреждении спицами дистракционного аппарата внешней фиксации. Клини. эксп. морфология. 2025;14(2):70–79. DOI: 10.31088/СЕМ2025.14.2.70-79.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 26.07.2024. Получена после рецензирования 27.11.2024. Принята в печать 02.12.2024.

## Features of skin elastogenesis when damaged with the pins of the distraction apparatus of external fixation

E.N. Gorbach, D.R. Kislitsina, O.V. Dyuryagina, N.V. Kubrak, N.A. Kononovich

Ilyarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia

**Abstract.** *Introduction.* Among disadvantages of transosseous distraction osteosynthesis is the eruption of the skin and soft tissues with pins, which leads to scar formation in the area of injury. One of the causes for scar formation in wound healing is a failure of elastogenesis. We aimed to study the features

of the elastogenesis of the skin damaged with the pins of the distraction apparatus of external fixation at osteosynthesis stages.

**Materials and methods.** The study was performed on 26 adult Wistar rats that underwent transosseous osteosynthesis of the femur with an external fixation device. The traction of the percutaneously drawn proximal pin was done by rotating the nut along the core part of the structure, simulating skin eruption during limb lengthening. Each 4 animals were removed from the experiment 5 days after the installation of the external device; 5 and 10 days after distraction; and 14 days after its fixation and 30 days after its deinstallation. The skin regenerate was examined in the damaged area. On histological slides, elastic fibers were detected using Tenzer–Unn staining, whereas elastogenesis was studied with descriptive light microscopy and morphometry.

**Results.** We revealed a significant decrease in the content of elastic fibers in scar tissue formed in the area of skin damage with the pins in both early stages of the experiment, when extracellular matrix synthesis occurs, and its late stages when there is organotypic restructuring of the fibrous component of the skin regenerate. The content of the elastic component in the skin regenerate after 30 days without the apparatus was 1.61%, which is 6.4 times less than in the skin of intact rats.

**Conclusion.** When the skin undergoes prolonged traction eruption with a pin, the epithelization of the wound is delayed, thus the duration of reparation phases changes. This leads to scar tissue formation with few destructured elastic fibers.

**Keywords:** skin wound, transosseous distraction osteosynthesis, elastic fibers, scar tissue

**Corresponding author:** Elena N. Gorbach. E-mail: gorbach.e@mail.ru

**For citation:** Gorbach E.N., Kislitsina D.R., Dyuryagina O.V., Kubrak N.V., Kononovich N.A. Features of skin elastogenesis when damaged with the pins of the distraction apparatus of external fixation. Clin. exp. morphology. 2025;14(2):70–79 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.70-79.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Received** 26.07.2024. **Received in revised form** 27.11.2024. **Accepted** 02.12.2024.

## Введение

Мировое признание метода чрескостного distractionного остеосинтеза по Илизарову наступило в 1960-х годах, однако и в настоящее время данный метод остается одним из основных при восстановлении длины конечности, устранении посттравматической потери костной ткани и лечении ложных суставов [1–3].

Одним из существенных недостатков данного метода, обозначенных пациентами, является прорезывание кожного покрова и мягких тканей чрескостными фиксирующими спицами, что приводит к образованию рубцовых изменений кожи в области травмирования, нарушает внешний вид пролеченной конечности, вызывает психологический дискомфорт у пациентов, повышает риски проникновения инфекции [4–6].

Известно, что длительное проявление воспалительных процессов способствует замедлению эпителизации и формированию выраженных рубцовых изменений [7]. Научно обосновано, что раны, подверженные растяжению, имеют тенденцию к образованию грубых глубоких рубцов [8–10]. Несмотря на то, что точные молекулярные механизмы, определяющие реакцию кожи на физическое напряжение–растяжение, остаются пока неопределенными [11], роль волокнистого компонента в растянутой и нерастянутой коже коррелирует с осложнениями, связанными с заживлением ран [12].

Рубцовые изменения при заживлении ран кожного покрова связаны с нарушением синтеза фибробластами дермы ее коллагенового и эластинового компонентов [13]. Нарушение формирования сети эластических волокон способствует снижению эластичности

и упругости зрелого рубца, а своевременное синтезирование эластина клетками, напротив, приводит к раннему сокращению ран и улучшению регенерации дермы [13, 14].

Внеклеточный матрикс в области заживления раны начинает формироваться на стадии пролиферации [15]. В этот период происходит накопление коллагена, эластина, гиалуроновой кислоты и протеогликанов, которые влияют на сократительные свойства кожного матрикса и участвуют в сближении краев раны [15–17].

Перестройка матрикса происходит на стадии ремоделирования после заживления кожной раны [15, 17]. В связи с этим изучение формирования внеклеточного матрикса, а именно эластического остова в разные периоды репарации поврежденной кожи необходимо для прогнозирования и своевременной коррекции результата лечения.

Несмотря на многолетнее изучение репаративных процессов в разных тканях в условиях чрескостного distractionного остеосинтеза и существование проблемы, связанной с формированием кожных рубцов после лечения травматолого-ортопедической патологии с применением аппаратов наружной фиксации, исследования, посвященные выявлению особенностей заживления кожных ран, формирующихся в результате пролонгированного прорезывания кожи чрескостно проведенными спицами, не проводились.

Цель настоящей работы заключалась в изучении особенностей эластогенеза в кожном покрове при его повреждении (прорезывании) спицами distractionного аппарата внешней фиксации на этапах остеосинтеза.

## Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 26 восьмимесячных крысах-самцах породы Вистар весом 390–420 граммов. Для расчета числа животных на эксперимент мы использовали ресурсное уравнение по Mead [18]. Животные содержались в стандартных условиях вивария при однотипном рационе питания. Эксперимент выполнен в соответствии с требованиями директивы Европейского парламента и Европейского совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей [19]. Проведение настоящего исследования одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова (протокол № 4(68) от 11.11.2020).

Крысам основной группы (n=20) осуществляли чрескостный остеосинтез бедренной кости аппаратом наружной фиксации. Тракцию чрескожно проведенной проксимальной спицы создавали путем вращения гайки по стержневой части конструкции. Суточный темп подкруток составил 1 мм за четыре приема, имитируя прорезывание кожи при удлинении конечности. Дистракцию начинали через 5 суток после монтажа внешней конструкции, приближая условия к таковым в клинике, и продолжали ее на протяжении 10 суток. Период фиксации аппаратом составлял 14 суток, затем аппарат демонтировали. Все вмешательства выполняли в условиях операционной под общей анестезией животных (рометар 2% – 1–2 мг/кг, Bioveta, Чехия; золетил 100 – 10–15 мг/кг, Virbac Sante Animale, Франция). Крыс выводили из эксперимента передозировкой барбитуратов через 5 суток преддистракционного периода, через 5 (n=4) и 10 суток периода дистракции (n=4), 14 суток периода фиксации (n=4) и через 30 суток после демонстрации аппарата (n=4).

Исследовали кожную рану с прилегающими участками кожи. В качестве контрольной группы использовали интактных крыс аналогичного возраста (n=6), у которых изучали кожный покров наружной поверхности бедра.

Фиксацию забранных после выведения из эксперимента животных полнослойно иссеченных участков кожи из области интереса осуществляли в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали в этиловом спирте восходящей концентрации (от 70 до 100%) и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм готовили на санном микротоме HM 450 (Thermo Scientific, США). Для выявления эластических волокон препараты окрашивали орсеином и литиевым кармином по Тенцеру–Унну. Окрашенные гистологические срезы сканировали с высоким разрешением в микроскопе для лабораторных исследований PANNORAMIC Midi II BF (3DHISTECH Ltd., Венгрия). На полученных цифровых изображениях в программе PANNORAMIC Viewer, версия 2.4 (3DHISTECH Ltd., Венгрия), при разном увеличении изучали особенности строения и локализации эластических волокон.

На изображениях гистологических препаратов при общем увеличении  $\times 400$  в программе «ВидеоТест Мастер-Морфология» (Санкт-Петербург, Россия) путем использования функции контрастного выделения измеряли общую площадь, занимаемую эластическими волокнами в площади поля зрения кожного регенерата и прилежащих к нему участках. Полученные данные переводили в процентную долю, занимаемую эластическими волокнами в общей площади поля зрения, которую принимали равной 100%.

Для определения характера распределения значений количественных признаков в анализируемых выборках использованы критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка.

В некоторых группах нормальное распределение отсутствовало, в связи с чем использовали критерии непараметрической статистики. Полученные количественные данные представляли в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей. Для сравнения результатов каждого из этапов эксперимента между собой и с таковыми в контрольной группе (интактные животные) использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони [20]. Различия между сравниваемыми выборками считали статистически значимыми при  $p < 0,01$ .

## Результаты

Гистологические исследования кожи бедра интактных крыс выявили, что в сосочковом слое дермы обнаруживалась нежная сеть тонких эластических волокон, ориентированных в нескольких плоскостях, ветви которых достигали границы базальной мембраны (рис. 1 А). Волокна имели преимущественно цилиндрическую форму и протяженность от 20 до 120 мкм, располагались между пучками коллагеновых волокон.

В сетчатом слое эластические волокна имели как цилиндрическую, так и лентовидную форму (рис. 1 В). Ширина лентовидных волокон была существенно больше цилиндрических. Волокна формировали сетчатые, веерообразные структуры и ветвистые образования, ориентированные в разных плоскостях между пучками коллагеновых волокон. Встречались единичные волнообразно изогнутые волокна. Эластические волокна обнаруживались также вокруг волосяных фолликулов и в стенках сосудов кожи.

В экспериментальной (основной) группе животных восполнение диастаза начиналось через 5 суток дистракции. Между краями прорезанной спицей кожи в области глубоких и срединных слоев дермы формировалась рыхлая волокнистая соединительная ткань с участками грануляций (рис. 2 А).

Эпителизация раны отмечалась на небольшом протяжении со стороны ее краев. Эластический компонент обнаруживался в участках на границе с неповрежденной кожей, стенках сосудов и вокруг волосяных фолликулов и сальных желез (рис. 2 С). Волокна были представлены в виде коротких фрагментов цилиндри-

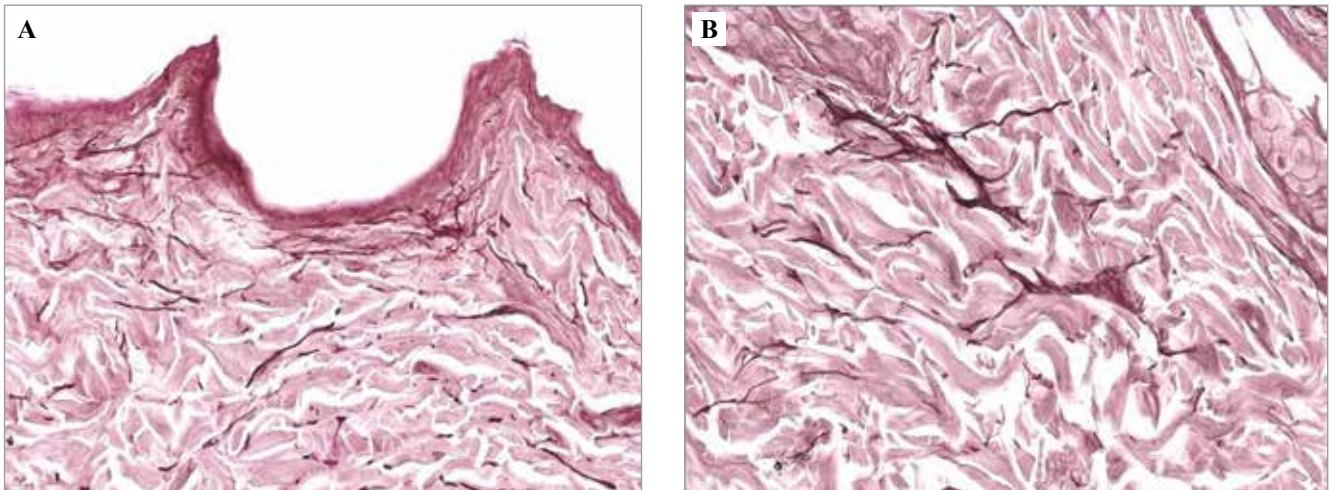


Рис. 1. Эластические волокна в разных слоях дермы intactных крыс.  
 А – сосочковый слой. В – сетчатый слой. Окраска по Тенцеру–Унну,  $\times 400$   
 Fig. 1. Elastic fibers in different layers of the dermis of intact rats.  
 А – papillary layer. В – reticular layer. Tenzer–Unn staining,  $\times 400$

ческой формы (10–20 мкм), не имеющих определенной ориентации, либо имели кубовидный вид. В рыхлой соединительной ткани глубоких слоев кожного регенерата обнаруживались волнообразно извитые более протяженные эластические волокна, ориентированные в горизонтальной плоскости (рис. 2 Е). Длина волокон составляла от 7 до 40 мкм.

Через 10 суток distraction рана была полностью эпителизована (рис. 2 В). Дермальный регенерат представлен преимущественно рыхлой волокнистой соединительной тканью. Локализация эластических волокон отмечалась в нем на границе с сетчатым слоем дермы неповрежденных краев кожи. Отмечено образование групповых скоплений клубочкообразной формы эластических волокон с локальными узелковыми утолщениями, визуализировали единичные короткие цилиндрические и кубообразные эластические волокна (рис. 2 D). В поверхностных слоях регенерата на границе с сосочковым слоем дермы неповрежденных краев кожи эластические волокна не обнаруживались. В глубоких участках регенерата извитых волокон становилось меньше, чем в предыдущий период. В этой зоне преобладали короткие волокна цилиндрической формы протяженностью от 10 мкм и не более 30–35 мкм (рис. 2 F).

Через 30 суток фиксации раневая поверхность была покрыта утолщенным эпидермисом. Дермальный слой регенерата, формирующегося в раневой полости, к данному периоду был представлен преимущественно фиброзной тканью с малым содержанием эластических волокон, расположенных по его периферии (рис. 3 А). Часто они были локализованы вокруг формирующихся волосяных фолликулов и сальных желез (рис. 3 С).

Волокна были сгруппированы в клубочки либо представляли собой короткие нитевидные структуры от 5 до 23 мкм. В проекции сетчатого слоя встречались

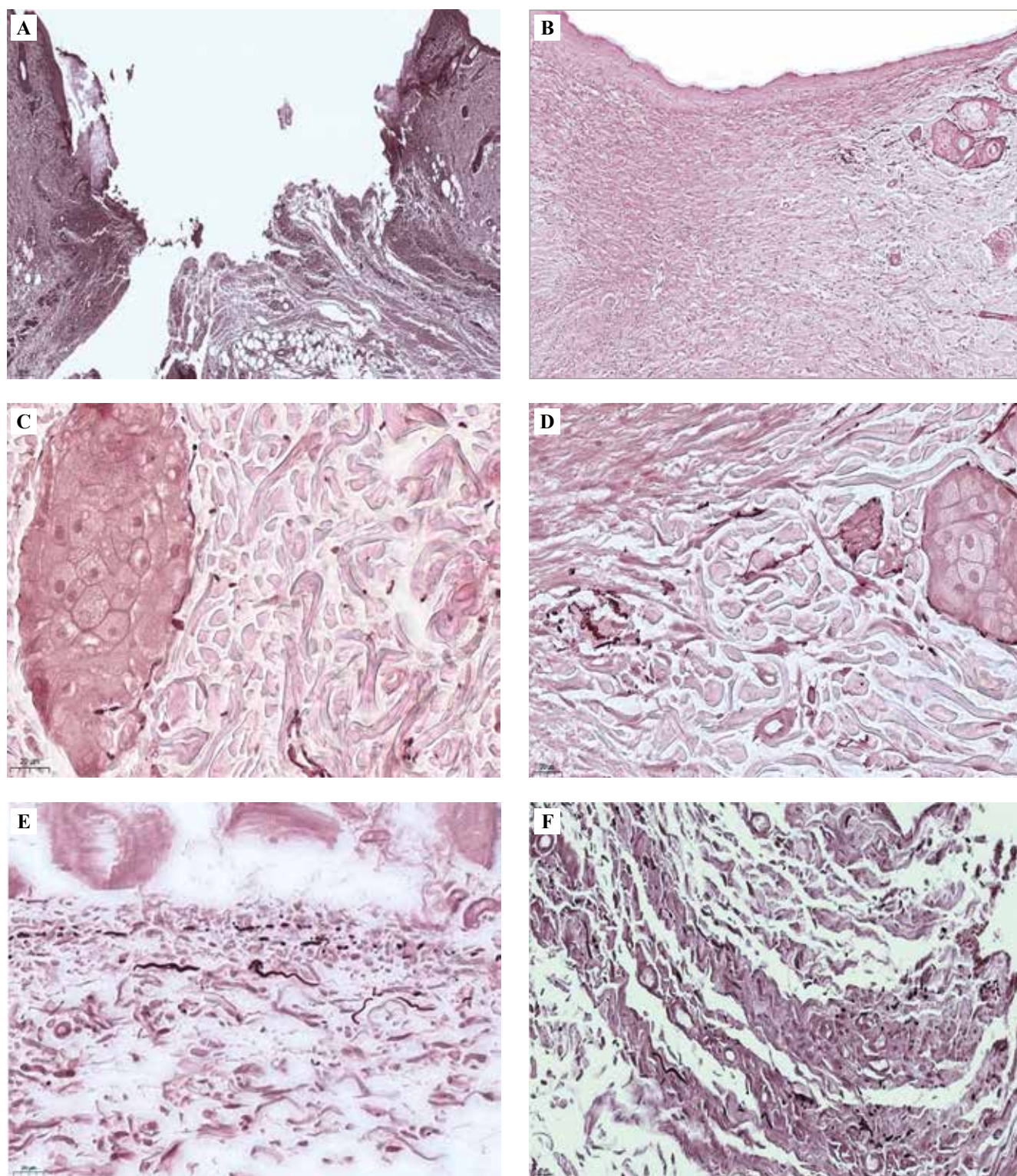
короткие волокна с волнообразной или спиралевидной извитостью, в области дна дефекта чаще кубовидной формы (рис. 3 Е). В сосочковом слое эластические волокна не образовывались. В участках, расположенных рядом с раной, они визуализировались в обоих слоях дермы, но их сеть была существенно разрежена по сравнению с таковой в сосочковом слое дермы кожи intactных животных.

Через 30 суток безаппаратного периода в поверхностном слое и в центральной части дермального регенерата эластические волокна не выявлялись (рис. 3 В). По периферии регенерата обнаруживались либо участки с гиперэластозом, либо единичные короткие, 5–7 мкм, эластические волокна, беспорядочно ориентированные между коллагеновыми (рис. 3 D). В глубоких слоях регенерата эластических волокон становилось меньше через 30 суток безаппаратного периода по сравнению с количеством волокон, обнаруженных в предыдущих периодах (рис. 2 F). Длина большинства волокон была менее 5–7 мкм.

Морфометрическое исследование показало, что через 5 суток эксперимента в предdistraction период медиана объемной плотности эластических волокон в области раны была в 3,8 раза, а в прилежащих участках в 4,5 раза ниже по сравнению с таковой в дерме intactных животных (табл.). Через 5 и 10 суток distraction содержание эластических волокон по отношению к intactной норме уменьшалось в 10,6 и в 14,9 раза, соответственно, и в 2,8 и в 1,4 раза – по отношению к предыдущему периоду эксперимента.

К окончанию периода фиксации содержание эластических волокон в тканях рубца незначительно увеличивалось по сравнению с окончанием периода distraction (в 1,4 раза), оставаясь в 11 раз ниже, чем в коже intactных крыс.





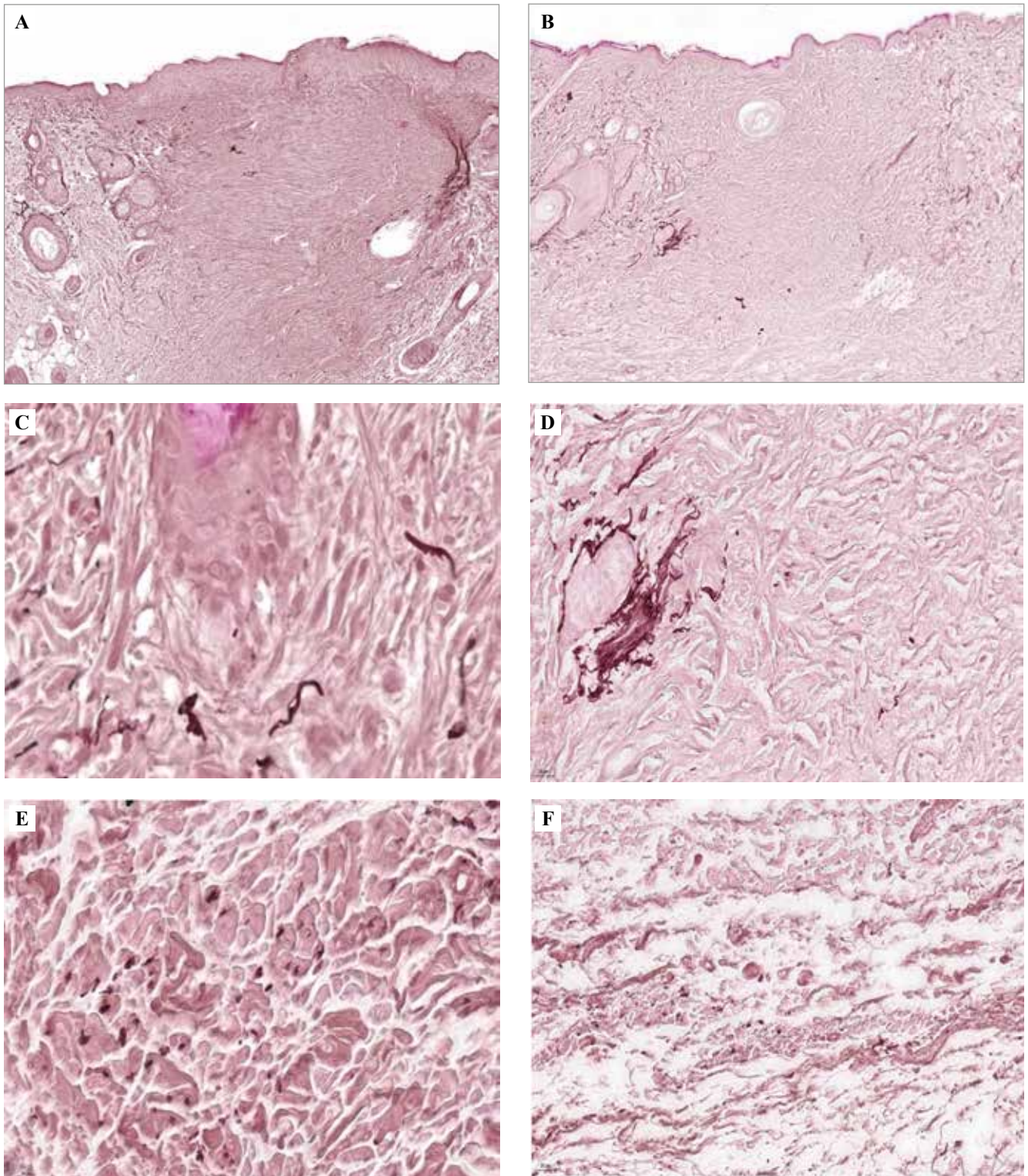
**Рис. 2.** Формирование эластических волокон в регенерате кожи через 5 суток дистракции (слева) и 10 суток дистракции (справа).

А, В – гистотопограммы формирующегося в области раны регенерата. С, D – эластические волокна в сетчатом слое дермы на границе с регенератом. Е, F – эластические волокна в глубоких слоях дермы, граничащих с регенератом. Окраска по Тенцеру–Унну. А, В –  $\times 50$ , С–F  $\times 400$

**Fig. 2.** Formation of elastic fibers in the skin regenerate after 5 (left) and 10 days of distraction (right).

А, В – histotopograms of the regenerate forming in the wound area. С, D – elastic fibers in the reticular layer of the dermis adjacent to the regenerate. Е, F – elastic fibers in the deep dermal layers adjacent to the regenerate. Tenzer–Unn staining. А, В –  $\times 50$ , С–F  $\times 400$





*Рис. 3.* Формирование эластических волокон в регенерате кожи в постдистракционный период. Слева – через 14 суток фиксации; справа – через 30 суток после демонтажа аппарата. А, В – гистотопограммы формирующегося в области раны регенерата. С, D – эластические волокна в средних слоях регенерата. Е, F – эластические волокна в глубоких слоях регенерата. Окраска по Тенцеру–Унну. А, В –  $\times 50$ , С–F  $\times 400$

*Fig. 3.* Formation of elastic fibers in skin regenerate in the post-distraction period. Left – after 14 days of fixation; right – 30 days after the device deinstallation. А, В – histotopograms of the regenerate forming in the wound area. С, D – elastic fibers in the middle layers of the regenerate. Е, F – elastic fibers in the deep layers of the regenerate. Tenzer–Unn staining. А, В –  $\times 50$ , С–F  $\times 400$



**Объемная плотность эластических волокон в кожном регенерате, формирующемся в области раны и прилежащих к ране тканях кожного покрова | The volumetric density of elastic fibers in the skin regenerate formed in the wound area and the skin tissues adjacent to the wound**

Объемная плотность эластических волокон   Bulk density of elastic fibers [Me (Q1–Q3)], %		
Этапы эксперимента   Stages of the experiment	Кожный регенерат   Skin regenerate	Область рядом с регенератом   The area adjacent to the regenerate
До distraction   Before distraction	2,72 (2,03–4,02) <b>**p=1,14984632495634E-07</b>	2,31 (1,51–3,68) <b>**p=1,00288700954909E-18</b>
Distraction 5 суток   5 days of distraction	0,97 (0,39–1,56) <b>*p=0,0000533996499656053</b> <b>**p=6,74239531035293E-07</b>	1,82 (0,77–3,05) <b>*p=0,0607769015989724</b> <b>**p=2,55089516754689E-08</b>
Distraction 10 суток   10 days of distraction	0,69 (0,16–1,85) <b>*p=0,487412796000717</b> <b>**p=0</b>	1,90 (1,12–4,02) <b>*p=0,277028125078006</b> <b>**p=2,71050543121376E-20</b>
Фиксация 14 суток   14 days of fixation	0,95 (0,49–1,64) <b>*p=0,418436246215636</b> <b>**p=0</b>	1,59 (0,91–3,2) <b>*p=0,170058702125771</b> <b>**p=2,3106742121154E-20</b>
Без аппарата 30 суток   30 days without the device	1,61 (1,0–2,26) <b>*p=0,00167942676280972</b> <b>**p=0</b>	1,31 (0,86–2,1) <b>*p=0,402503823676612</b> <b>**p=0</b>
Интakтные животные   Intact animals	10,2905214295222	

\*p – по сравнению с предыдущим периодом; \*\*p – по сравнению с интактными животными. Значения p, при которых отличия были недостоверными ( $p \geq 0,01$ ), выделены полужирным шрифтом | \*p – compared to the previous period; \*\*p – compared to the intact animals. The p-values at which the differences were insignificant ( $p \geq 0,01$ ) are in bold

Через 30 суток после демонтажа аппарата в области кожного рубца, сформировавшегося на месте раны, значения медианы объемной плотности эластических волокон в 1,7 раза превышали показатели предыдущего периода, но оставались в 6,4 раза ниже нормы.

Содержание эластических волокон в области рядом с кожным регенератом уменьшалось с 5-х суток distraction в 1,3–1,8 раза, что в 5,7–7,9 раза было достоверно меньше, чем в норме. При этом значения на этапах эксперимента достоверно не изменялись по отношению друг к другу и оставались такими и в безаппаратный период.

## Обсуждение

Изучение патогенеза заживления ран и разработка новых инструментов и протоколов для мониторинга процесса заживления, безусловно, могут способствовать оптимизации лечения и получению лучших результатов у пациентов [21].

Формирование полноценного заживления кожной раны с хорошим косметическим эффектом связано с процессами коллагено- и эластогенеза [12, 13, 22]. В коже дермальные фибробласты продуцируют белковые мономеры, в частности эластин и фибриллин, которые в конечном счете формируют зрелое эластичное волокно [13]. Нарушение эластогенеза при по-

вреждениях кожи у взрослых приводит к изменению ее механических свойств [23, 24].

В нашем исследовании обнаружено существенное снижение содержания эластических волокон в рубцовой ткани, формирующейся в области повреждения кожного покрова спицевыми наружными фиксаторами как в ранние периоды эксперимента, когда происходит синтез внеклеточного матрикса, так и в более поздние, соответствующие органотипической перестройке волокнистого компонента кожного регенерата. Даже через месяц безаппаратного периода (60 суток эксперимента) содержание эластического компонента в кожном регенерате остается очень низким (в 6,3 раза меньше, чем в норме).

Результаты проведенных нами исследований во многом схожи с наблюдениями других специалистов, отмечающих, что в рубцовой ткани кожного покрова зрелые эластические волокна могут определяться только через многие месяцы после получения кожной травмы [14, 23, 25]. Фрагментированные (короткие) волокна, спиралеобразные и агрегированные в клубочкообразные структуры с наличием узелковых образований в виде локальных утолщений, локализованные по периферии кожного регенерата, которые мы наблюдали на этапах эксперимента, описаны также в публикациях, посвященных изучению формирования келоидного рубца [26, 27].

Снижение эластогенеза и формирование рубцовой ткани в области заживления, формирующейся на этапах эксперимента раны, мы связываем с пролонгированной травматизацией кожи при ее натяжении.

Прорезывание кожи спицей в условиях чрескостного остеосинтеза осуществляется в течение всего периода distraction, пролонгируя тем самым фазы гемостаза и воспаления в заживлении раны. Для такого типа ран характерно большое количество клеток Лангерганса, нейтрофилов, провоспалительных макрофагов и протеаз [24, 28]. Нейтрофилы выделяют сериновые протеазы, такие как эластаза, и металлопротеиназы (МПП), способствующие деградации самих эластических волокон и разложению растворимого и нерастворимого эластина [28–30].

Нейтрофильная коллагеназа (ММП-8) и эластаза разрушают важные факторы роста, такие как PDGF и TGF- $\beta$ , в то время как коллагеназа разрушает и инактивирует компоненты внеклеточного матрикса. Производство факторов роста при растяжении увеличивается [31], однако снижается их биодоступность. Задержка высвобождения факторов роста кератиноцитов (KGF)-1 и (KGF)-2, IGF-1 и EGF приводит к замедленной эпителизации раны [32].

Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , вырабатываемые нейтрофилами и активированными макрофагами, не только увеличивают выработку ММП, но и снижают тканевые ингибиторы ММП (ТИМР); этот дисбаланс усиливает деградацию внеклеточного матрикса, ухудшает миграцию клеток, снижает пролиферацию фибробластов и синтез ими фибриллина, эластина, фибронектина и коллагена [33, 34].

Воспалительные макрофаги способствуют дифференцировке фибробластов в миофибробласты и секреции ими профибротической изоформы TGF- $\beta$ 1 [35], что создает условия для формирования фиброзной ткани в области заживающей раны [36].

Таким образом, в результате длительного прорезывания кожи спицей аппарата наружной фиксации пролонгируются период полной эпителизации раны и фаза воспалительного процесса [22], что отрицательно влияет на эластогенез и ведет к формированию глубокого рубца.

## Заключение

Проведенные нами исследования показали, что тракционное прорезывание спицей приводит к задержке эпителизации кожной раны, нарушая естественную продолжительность фаз репаративного процесса, и формированию рубцовой ткани с очень малым содержанием деструктурированных эластических волокон. Эти данные должны послужить сигналом для разработки методов коррекции заживления такого типа ран, улучшающих косметический результат лечения патологий костной ткани у пациентов с применением спицевых или спицестержневых аппаратов наружной фиксации.

## Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Е.Н. Горбач, О.В. Дюрягина. Сбор и обработка материала – Е.Н. Горбач, Д.Р. Кислицина, Н.В. Кубрак, Н.А. Кононович.

Написание текста – Е.Н. Горбач, Д.Р. Кислицина, О.В. Дюрягина. Редактирование – Е.Н. Горбач, О.В. Дюрягина, Н.А. Кононович.

## Author contribution

Conceptualisation – E.N. Gorbach, O.V. Dyuryagina.

Collected the data and performed the analysis – E.N. Gorbach, D.R. Kislitsina, N.V. Kubrak, N.A. Kononovich.

Wrote the paper – E.N. Gorbach, D.R. Kislitsina, O.V. Dyuryagina.

Edited the manuscript – E.N. Gorbach, O.V. Dyuryagina, N.A. Kononovich.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. Hasler CC, Krieg AH. Current concepts of leg lengthening. *J Child Orthop.* 2012;6(2):89–104. DOI: 10.1007/s11832-012-0391-5.
2. Новиков К.И., Комарова Э.С., Колесников С.В., Климов О.В., Сергеев К.С. Эволюция тактических подходов в устранении неравенства длины нижних конечностей. *Гений ортопедии.* 2024;30(2):301–308. DOI: 10.18019/1028-4427-2024-30-2-301-308.  
*Novikov KI, Komarova ES, Kolesnikov SV, Klimov OV, Sergeev KS.* Evolution of tactical approaches to eliminating limb length discrepancy. *Genij Ortopedii.* 2024;30(2):301–308 (In Russ.). DOI: 10.18019/1028-4427-2024-30-2-301-308.
3. Шевцов В.И., Новиков К.И. Операционная политравма – стартовая позиция для удлинения конечностей и регуляции роста. *Политравма.* 2024;(1):83–93. DOI: 10.24412/1819-1495-2024-1-83-93.  
*Shevtsov VI, Novikov KI.* Surgical polytrauma – starting position for limb lengthening and growth regulation. *Polytrauma.* 2024;1:83–93 (In Russ.). DOI: 10.24412/1819-1495-2024-1-83-93.
4. Landge V, Shabtai L, Gesheff M, Specht SC, Herzenberg JE. Patient satisfaction after limb lengthening with internal and external devices. *J Surg Orthop Adv.* 2015;24(3):174–9. PMID: 26688988.
5. Yadkikar SV, Yadkikar V, Prasad RK, Grover R, Ojha A. Arthrodesis with the Ilizarov ring fixator for severe ankle arthritis. *Genij Ortopedii.* 2023;29(4):362–7. DOI: 10.18019/1028-4427-2023-29-4-362-367.
6. Abelleira Lastoria DA, Benny CK, Hing CB. Subjective scar assessment scales in orthopaedic surgery and determinants of patient satisfaction: a systematic review of the literature. *Chin J Traumatol.* 2023;26(5):276–83. DOI: 10.1016/j.cjte.2023.02.001.
7. Гатиатуллин И.З., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Фадеев С.Б., Щуплова Е.А. Особенности репаративных гистогенезов при лечении обширных гнойных ран мягких тканей, с использованием биодеградируемого гидроксиапатитколлагенового материала (экспериментально-гистологическое исследование). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2018;6:304–309. Доступно по адре-

- cy: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36638112> (получено 24.07.2024).
- Gatiatullin IZ, Shevlyuk NN, Tretyakov AA, Fadeev SB, Shchuplova EA.* Features of reparative histogenesis in the treatment of extensive purulent wounds of soft tissues, using biodegradable hydroxyapatite collagen material (experimental and histological study). *Journal of new medical technologies, eEdition.* 2018;6:304–309 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36638112> (accessed 24.07.2024).
8. *Lee HJ, Jang YJ.* Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):711. DOI: 10.3390/ijms19030711.
  9. *Mutalik S.* Treatment of keloids and hypertrophic scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71(1):3–8. DOI: 10.4103/0378-6323.13777.
  10. *Karlen LK, Yinusa W, Yan LS, Wang KW, Hoi LY, John LC.* Analysis of scar formation after lower limb lengthening: influence on cosmesis and patient satisfaction. *J Pediatr Orthop.* 2004;24(6):706–10. PMID: 15502574.
  11. *Wong VW, Akaishi S, Longaker MT, Gurtner GC.* Pushing back: wound mechanotransduction in repair and regeneration. *J Invest Dermatol.* 2011;131(11):2186–96. DOI: 10.1038/jid.2011.212.
  12. *Kumar N, Kumar P, Nayak BS, Aithal PA, Guru A.* Ratio analysis evaluation of dermal collagen and elastic fiber contents: a comparison of the horizontal and vertical directions of skin tissues. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(12):21–4. PMID: 32038760.
  13. *Cohen BE, Geronemus RG, McDaniel DH, Brower JA.* The role of elastic fibers in the formation and treatment of scars. *Dermatol Surg.* 2017;43 Suppl 1:S19–24. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000840.
  14. *Almine JF, Wise SG, Weiss AS.* Elastin signaling in wound repair. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2012;96(3):248–57. DOI: 10.1002/bdrc.21016.
  15. *Sorg H, Sorg CGG.* Skin wound healing: of players, patterns, and processes. *Eur Surg Res.* 2023;64(2):141–57. DOI: 10.1159/000528271.
  16. *Werner S, Krieg T, Smola H.* Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol.* 2007;127(5):998–1008. DOI: 10.1038/sj.jid.5700786.
  17. *Zhu Z, Ding J, Tredget EE.* The molecular basis of hypertrophic scars. *Burns Trauma.* 2016;4:2. DOI: 10.1186/s41038-015-0026-4.
  18. LFM van Zutphen, V Baumans, AC Beynen (eds.). *Principles of Laboratory Animal Science.* Amsterdam: Elsevier, 2001. 416 p.
  19. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals, used for scientific purposes. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/2019-06-26> (accessed 24.07.2024).
  20. *Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б.* Статистика в медицине и биологии: Руководство. В 2 томах / Под ред. Ю.М. Комарова. Т. 1. Теоретическая статистика. Москва: Медицина, 2000. 412 с.  
*Medik VA, Tokmachev MS, Fishman BB.* Statistics in medicine and biology: A guide. In 2 volumes / Ed. by Yu.M. Komarov. V. 1. Theoretical statistics. Moscow: Meditsina, 2000. 412 p. (In Russ.)
  21. *Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF, Guimaraes FR, Leite MN, Leite SN et al.* Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int J Exp Pathol.* 2020;101(1-2):21–37. DOI: 10.1111/iep.12346.
  22. *Schmelzer CEH, Duca L.* Elastic fibers: formation, function, and fate during aging and disease. *FEBS J.* 2022;289(13):3704–30. DOI: 10.1111/febs.15899.
  23. *Monavarian M, Kader S, Moeinzadeh S, Jabbari E.* Regenerative scar-free skin wound healing. *Tissue Eng Part B Rev.* 2019;25(4):294–311. DOI: 10.1089/ten.TEB.2018.0350.
  24. *Amadeu TP, Braune AS, Porto LC, Desmoulière A, Costa AM.* Fibrillin-1 and elastin are differentially expressed in hypertrophic scars and keloids. *Wound Repair Regen.* 2004;12(2):169–74. DOI: 10.1111/j.1067-1927.2004.012209.x.
  25. *Wilkinson HN, Hardman MJ.* Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.* 2020;10(9):200223. DOI: 10.1098/rsob.200223.
  26. *Chen J, Zhuo S, Jiang X, Zhu X, Zheng L, Xie S et al.* Multiphoton microscopy study of the morphological and quantity changes of collagen and elastic fiber components in keloid disease. *J Biomed Opt.* 2011;16(5):051305. DOI: 10.1117/1.3569617.
  27. *Прохоров Д.В., Щербенева А.А., Нгема М.В., Испирьян М.Б., Кузнецова М.Ю.* Рубцы кожи: современные представления об этиопатогенезе, клинике и диагностике. *Крымский терапевтический журнал.* 2021;2:18–24. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46614570> (получено 24.07.2024).
  28. *Prokhorov DV, Shcherbeneva AA, Ngema MV, Ispiryan MB, Kuznetsova MYu.* Skin scars: modern concepts of etiopathogenesis, clinical picture and diagnosis. *Crimean Journal of Internal Diseases.* 2021;2:18–24 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46614570> (accessed 24.07.2024).
  29. *Fazaeli S, Mirahmadi F, Everts V, Smit TH, Koolstra JH, Ghazanfari S.* Alteration of structural and mechanical properties of the temporomandibular joint disc following elastase digestion. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2020;108(8):3228–40. DOI: 10.1002/jbm.b.34660.
  30. *Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF et al.* The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9739. DOI: 10.3390/ijms21249739.
  31. *Борзых О.Б., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Карпова Е.И., Демина О.М., Затолокина М.А.* Регуляция обмена эластина в коже: биологические и генетические аспекты. *Клиническая дерматология и венерология.* 2022;21(4):435–441. DOI: 10.17116/klinderma202221041435.  
*Borzikh OB, Shnayder NA, Petrova MM, Karpova EI, Demina OM, Zatolokina MA.* Regulation of elastin turnover in the skin: Biological and genetic aspects. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2022;21(4):435–441 (In Russ.). DOI: 10.17116/klinderma202221041435.
  32. *Ogawa R, Akaishi S, Huang C, Dohi T, Aoki M, Omori Y et al.* Clinical applications of basic research that shows reducing skin tension could prevent and treat abnormal scarring: the importance of fascial/subcutaneous tensile reduction sutures and flap surgery for keloid and hypertrophic scar reconstruction. *J Nippon Med Sch.* 2011;78(2):68–76. DOI: 10.1272/jnms.78.68.
  33. *Вертуева Е.Ю., Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Пинсон И.Я.* Обзор патогенетических механизмов и методов коррекции

- рубцов. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015;18(1):51–57. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22968829&ysclid=m5zf9oq278182524741> (получено 24.07.2024).
- Vertieva EYu, Olisova OYu, Kochergin NG, Pinson IYa.* Review of pathogenetic mechanisms and methods of scar correction. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2015;18(1):51–57 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22968829&ysclid=m5zf9oq278182524741> (accessed 24.07.2024).
33. *Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xu M.* Inflammation in chronic wounds. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2085. DOI: 10.3390/ijms17122085.
34. *Las Heras K, Igartua M, Santos-Vizcaino E, Hernandez RM.* Chronic wounds: current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. *J Control Release.* 2020;328:532–50. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.09.039.
35. *Moretti L, Stalfort J, Barker TH, Abebayehu D.* The interplay of fibroblasts, the extracellular matrix, and inflammation in scar formation. *J Biol Chem.* 2022;298(2):101530. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101530.
36. *Griffin MF, desJardins-Park HE, Mascharak S, Borrelli MR, Longaker MT.* Understanding the impact of fibroblast heterogeneity on skin fibrosis. *Dis Model Mech.* 2020;13(6):dmm044164. DOI: 10.1242/dmm.044164.

### Информация об авторах

Елена Николаевна Горбач – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории морфологии НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова.

Дарья Рагимовна Кислицина – аспирантка 3 курса НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова по специальности «клеточная биология»

Ольга Владимировна Дюрягина – кандидат ветеринарных наук, заведующая экспериментальной лабораторией НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова.

Надежда Владимировна Кубрак – старший научный сотрудник экспериментальной лаборатории НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова.

Наталья Андреевна Кононович – кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник экспериментальной лаборатории НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова.

### Author information

Elena N. Gorbach – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Morphology Laboratory, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics.  
<https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>

Daria R. Kislitsina – 3rd-year Postgraduate Student in Cell Biology, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics.  
<https://orcid.org/0009-0004-3964-4177>

Olga V. Dyuryagina – Cand. Sci. (Vet.), Head of the Experimental Laboratory, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics.  
<https://orcid.org/0000-0001-9974-2204>

Nadezhda V. Kubrak – Senior Researcher, Experimental Laboratory, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics.  
<https://orcid.org/0000-0002-7494-8342>

Natalia A. Kononovich – Cand. Sci. (Vet.), Leading Researcher, Experimental Laboratory, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics.  
<https://orcid.org/0000-0002-5990-8908>

## Анатомическая асимметрия репродуктивной системы женщины: эволюционная ошибка или полезная особенность?

*А.А. Баландин, А.М. Димидова, И.А. Баландина, А.С. Кобелева*

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия

**Резюме.** В статье освещается анатомическая асимметрия репродуктивной системы женщины. Симметрия обычно ассоциируется с гармонией или чем-то совершенным, но также символизирует форму монотонной жесткости. Напротив, асимметрия, которая также распространена среди множества биологических видов нашей планеты, часто олицетворяет неупорядоченность, и именно эта непредсказуемость делает ее привлекательной для изучения. Больше того, симметрии как таковой в биологическом мире крайне мало. Таким образом, следует заключение, что появление асимметрии является важным эволюционным механизмом, позволяющим конкретному виду адаптироваться и выживать. Человек, будучи частью живой природы, не исключение. Большинство систем и органов, их составляющих в человеческом организме, асимметрично. Мы решили сосредоточить внимание на репродуктивной системе женщины. Наш выбор обусловлен тем, что эта система достаточно сложно устроена как анатомически, так и функционально. Репродуктивная система женского организма выполняет важнейшие функции, главная из которых – воспроизведение и вынашивание потомства. Вопрос анатомической асимметрии репродуктивной системы женщины в первую очередь актуален и тем, что высокая распространенность патологии, приводящей в том числе к бесплодию, имеет тенденцию, по данным научной литературы, к принципу симметрия–асимметрия.

**Ключевые слова:** репродуктивная система, маточные трубы, яичники, мозг, асимметрия, анатомия  
**Для корреспонденции:** Ирина Анатольевна Баландина. E-mail: balandina\_ia@mail.ru

**Для цитирования:** Баландин А.А., Димидова А.М., Баландина И.А., Кобелева А.С. Анатомическая асимметрия репродуктивной системы женщины: эволюционная ошибка или полезная особенность? Клин. эксп. морфология. 2025;14(2):80–86. DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.80-86.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 17.05.2024. Получена после рецензирования 19.06.2024. Принята в печать 24.06.2024.

## Anatomical asymmetry of the female reproductive system – evolutionary error or useful feature?

*A.A. Balandin, A.M. Dimidova, I.A. Balandina, A.S. Kobeleva*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

**Abstract.** The review highlights the issue of the anatomical asymmetry of a female reproductive system. Is this an evolutionary error or a useful feature? Symmetry is usually associated with harmony or something perfect; it also symbolizes a form of monotonous rigidity. On the contrary, asymmetry, which is common among biological species, often embodies disorder, and it is unpredictability that makes it attractive to study. Moreover, there is very little symmetry as such in the biological world. Thus, it follows that asymmetry is an important evolutionary mechanism that allows a particular species to adapt and survive. A human being, being a part of wildlife, is no exception at all. Most of the systems and organs that make up the human body are asymmetric. We decided to focus on the female reproductive system. We decided to study this system because it is complicated both anatomically and functionally. The female reproductive system performs the most important functions, the main of which is reproduction and bearing an offspring. Anatomical asymmetry of a female reproductive system is primarily relevant because the high prevalence of pathology, including infertility, tends, according to scientific literature, to the principle of symmetry–asymmetry.

**Keywords:** reproductive system, fallopian tubes, ovaries, brain, asymmetry, anatomy

**Corresponding author:** Irina A. Balandina. E-mail: balandina\_ia@mail.ru

**For citation:** Balandin A.A., Dimidova A.M., Balandina I.A., Kobeleva A.S. Anatomical asymmetry of the female reproductive system – evolutionary error or useful feature? *Clin. exp. morphology*. 2025;14(2):80–86 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.80-86.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Received** 17.05.2024. **Received in revised form** 19.06.2024. **Accepted** 24.06.2024.

## Введение

Стремление к симметричной организации биомеханических и биологических систем – достаточно широко распространенный признак в живой природе. Симметрия, особенно двусторонняя (билатеральная), обычно ассоциируется с гармонией или чем-то совершенным, но также символизирует форму монотонной жесткости. Напротив, асимметрия, которая также распространена среди множества биологических видов нашей планеты, часто олицетворяет неупорядоченность, и именно эта непредсказуемость делает ее привлекательной для изучения [1–3]. Каждый вид, существующий на нашей планете, является уникальным продуктом длинного эволюционного пути. Появление асимметрии является важным эволюционным механизмом, позволяющим конкретному виду адаптироваться и выживать [4]. Человек, будучи частью живой природы, не исключение. Большинство систем и органов, их составляющих, в человеческом организме, асимметрично. Мы решили сфокусировать свое внимание на женской репродуктивной системе. Наш выбор обусловлен тем, что эта система достаточно сложно устроена как анатомически, так и функционально. Репродуктивная система женского организма выполняет важнейшие функции, главная из которых – воспроизведение и вынашивание потомства, также эта система напрямую влияет и на гормональный фон, вызывая в разные периоды жизни понижение или повышение уровня определенных гормонов, что неизбежно оставляет след на самочувствии и здоровье женщины [5–8]. Вопрос анатомической асимметрии репродуктивной системы женщины в первую очередь актуален тем, что высокая распространенность патологии, приводящей в том числе к бесплодию, имеет тенденцию, по данным научной литературы, к принципу симметрия–асимметрия [9]. Так, X. Wei et al. проанализировали локализацию патологии в репродуктивной женской системе за 12-летний период [10]. Исследователи получили следующий результат: трубная беременность встречалась в правой маточной трубе в 54,48% всех случаев, что, по мнению авторов, значительно превышает 50% ( $p < 0,001$ , биномиальный тест). Также, по их данным, желтое тело чаще располагалось в правом яичнике (58,62%,  $p < 0,001$ ), а разрыв маточной трубы вследствие трубной беременности чаще наблюдался слева. A. Prodromidou et al. выявили, что паховые грыжи, содержащие придатки матки, чаще локализируются слева (77%) [11]. Годом позже ученые из Шанхая X. He et al., изучавшие локализацию тератом яичников в популяции китайских пациенток, установили, что среди

3835 случаев эта патология в 53,24% имела правостороннюю локализацию [12].

## Морфофункциональная характеристика репродуктивной системы женщины

С точки зрения физиологии правильность работы репродуктивной системы женщины заключается в ее цикличности. Руководят функционированием репродуктивной системы секреторные отделы головного мозга, прежде всего гипофиз и гипоталамус. Гормоны, редуцирующиеся передней долей гипофиза и яичниками, влияют на толщину эндометрия, длительность фаз менструального цикла и даже на температуру тела женщины [13].

Репродуктивная система сложна не только в плане физиологии, но и с точки зрения анатомического строения. К репродуктивной системе женщин относят матку, маточные трубы и яичники. Матка – достаточно подвижный и изменчивый орган. Вследствие того, что во время беременности матка увеличивается в несколько раз, ей необходим особый поддерживающий связочный аппарат [14, 15]. По краям матки находятся две широкие связки – правая и левая. Особенностью этих связок является то, что в их свободных краях расположены маточные трубы. На переднебоковой поверхности матки прикрепляется круглая связка. Прямокишечно-маточная связка проходит в прямокишечно-маточных складках и соединяет шейку матки с боковыми поверхностями прямой кишки. Кроме этого к матке прикрепляется собственная связка яичника, которая удерживает яичник так же, как и круглая связка матки [16, 17].

Заострим внимание на анатомических особенностях строения репродуктивной системы. Как показывают последние морфологические исследования, ее структура значительно асимметрична – правые отделы преобладают в размерах над левыми, причем это касается не только труб, но и яичников, а также строения кровеносного регионального русла [18–21]. Для чего сформировалась эта асимметрия? Это эволюционная ошибка или полезная особенность?

## Асимметрия живого и ее виды

Для начала стоит разобраться, какой вообще бывает асимметрия. Достаточно полно виды асимметрии описывает в своей обзорной статье канадский ученый A.R. Palmer [22]. Он отмечает сложность классификации асимметрии вследствие большого разнообразия асимметричных форм в природе, а также многовариантных по строению тел животных и обращает внимание на необходимость сосредоточиться на направлении



(векторе) асимметрии. Palmer подразделяет анатомическую асимметрию живого на правостороннюю, левостороннюю и антисимметрию, когда часть в популяции имеет правостороннюю, а часть левостороннюю асимметрию [22]. В следующем обзоре A.R. Palmer подразделяет биологическую асимметрию на три типа: генетически обусловленную (в этом случае асимметрия как признак принадлежит подавляющему числу объектов в популяции), асимметрию, сформированную воздействием факторов внешней среды (как правило, присуща растениям), и стохастическую (она же случайная, когда в популяции нет четкого превалирования право- и леворукости) [23].

Японский ученый Н. Namada в своей обзорной статье также определил три вида асимметрии, но классифицировал их согласно осям туловища у билатеральных животных. Это асимметрия по переднезадней, дорсовентральной и лево/правой оси [24].

В случае изучения репродуктивной системы женщины мы имеем дело с генетически обусловленной (так как этот признак присутствует у большинства в популяции) лево/правой по оси асимметрией. Тут стоит заострить внимание на том, что формируется этот вид асимметрии намного позднее прочих, однако уже присутствует в раннем пренатальном периоде. В научной литературе описано раннее определение доминирующей руки у эмбриона человека. Так, уже к 15-й неделе гестации плод совершает существенно больше движений правой рукой, нежели левой [1, 25]. Согласно концепции интеграции асимметричного мозга в строение всего организма у билатеральных животных формируется лево/правая асимметрия как следствие влияния работы асимметричного мозга на функционирование внутренних органов. К настоящему времени в научной литературе описаны множественные морфофункциональные исследования, в которых доказываются наличие анатомической межполушарной асимметрии, доминантного полушария, а также «специализация» гемисфер и, что важно, структур не только большого мозга, но и мозжечка [1, 25–31].

### Асимметрия и головной мозг

Перед исследователями встает еще один вопрос: что собой представляет «внутренняя асимметрия» мозга, которая оказывает влияние на строение организма? Для чего в ходе эволюции появился асимметричный головной мозг? Обратимся к истории изучения этого вопроса. Еще в середине XIX века известные ученые в области нейроанатомии и психоморфологии Поль Брока и Карл Вернике выявили «выраженную неодинаковость» между визуально одинаковыми полушариями единого головного мозга. У пациентов, перенесших острые ишемические нарушения в левом полушарии, клиническая картина сильно разнилась с картиной у тех, у кого инфаркт мозга произошел в правом полушарии. Через несколько десятилетий после первоначальных исследований пациентов с афазией было

показано, что поражения правого полушария мозга приводят к снижению выраженности эмоций вплоть до патологического безразличия. У пострадавших с поражением структур правого полушария мозга описывались синдромы, называемые левосторонним невниманием, при котором пациенты не обращают внимания на предметы, попавшие в их левое поле зрения. Слова Поля Брока: «Мы говорим левым полушарием!» произвели на собрании Национальной медицинской академии (Париж, 1865) фурор [1, 32, 33]. Немного позже, уже в начале XX столетия, выдающийся немецкий ученый Корбиниан Бродман создал карты коры больших полушарий. В своих работах он описывал среди прочего функциональную и тканевую разнородность между полушариями мозга [34–36]. Больше того, как показывают исследования, проведенные на грызунах, головному мозгу присуща региональная гетерогенность на уровне органелл (митохондрий) [37]. Были выявлены серьезные различия у нейрональных митохондрий разных областей мозга, что делает их по-разному уязвимыми перед ишемическими повреждениями. Современная наука нашла ответ на вопрос о морфофункциональной асимметричности мозга – это латерализация. Процесс латерализации полушарий большого мозга эволюционно обеспечил когнитивные преимущества тем видам, у которых он прошел; это позволяет полушариям выполнять одновременно несколько задач, значительно сокращая время принятия решения. Исследований, показывающих эволюционное преимущество латерализации, много. Их проводили на цыплятах, жабах, собаках и лошадях. Известный пример: птенцы, имевшие латерализацию, быстрее реагировали на макет хищника, отвлекаясь от процесса добычи пищи. Похожий эксперимент был проведен с рыбами: рыбы, обладающие латерализацией головного мозга, имели более высокий коэффициент полезного действия при добыче корма в присутствии хищника, чем рыбы без латерализации [1, 38–40]. Кроме того, есть исследования, в которых приводятся аргументы в пользу того, что латерализация не является новым веянием эволюции [33]. Группа ученых проанализировала следы укусов на спине кембрийских трилобитов, живших на планете сотни миллионов лет назад. В результате этой работы было выявлено, что у двух третей животных следы укусов локализовались на правой стороне их тела, в то время как у оставшейся трети были либо левосторонние, либо двусторонние отметины от укусов. Крупный хищник *Anomalocaris* регулярно охотился на трилобитов, в качестве инструмента выживания используя пару колючих передних конечностей. При реконструкции охоты этого хищника выяснилось, что наиболее вероятным вариантом его биомеханического воздействия на жертву было использование левой конечности при удержании трилобита в нужном положении. При этом укусы располагались в задней части трилобита справа. Если допустить, что такая реконструкция верна, то охотничья стратегия ано-

малокариса является первым примером латерализации структур головного мозга, а значит, она существовала задолго до появления человека.

Необходимо заметить, что асимметрия нестабильна и может изменяться с возрастом. Так, например, в исследовании Н.И. Ананьевой и соавт. [41] описано неравномерное уменьшение структур головного мозга в разных гемисферах. Такие структуры как бледный шар и хвостатое ядро уменьшаются сильнее в левом полушарии, в то время как в правом полушарии становятся меньше размеры скорлупы.

Среди множества исследований, посвященных изучению латерализации структур головного мозга, отдельно стоит выделить работы M.S. Gazzaniga, американского ученого, нейропсихолога и нейроморфолога, отдавшего десятилетия изучению асимметрии головного мозга и опубликовавшего немало научных трудов [42–46]. Он склоняется к тому, что разнообразие речи (письменной и устной) возникло именно благодаря разделению «специализаций» полушарий. Если рассуждать упрощенно, письменная речь относится к упорядочению слов (информации), основанной на особых правилах. Она нужна людям для обеспечения максимально информативного общения. А вот устная речь – это «внутренний словарь» разума, в котором определенные слова ассоциируются с определенными значениями. Механизм функционирования с большой долей вероятности заключается в том, что работу письменной речи обуславливает фактор долговременной памяти, поскольку именно с помощью памяти такие цепочки из слов, как, например, идиомы или пословицы, могут быть выучены наизусть. Хотя очевидно, что память не может обеспечивать все разнообразие речи, поскольку существует бесконечно много уникальных предложений. При произнесении фраз такие цепочки слов не отражают находящееся в их основе взаимодействие синтаксических и семантических систем. Вместо этого они, по сути, являются заимствованиями из «лексикона памяти». Если подводить сказанное к логическому заключению, то система мозга, отвечающая за письменную речь, должна иметь четкую локализацию, а система, отвечающая за устную, должна быть распределенной в сетях нейронов мозга, и поэтому ее труднее повредить полностью [45]. Отдельно хочется выделить асимметричность гиппокампа: так, синаптическое распределение рецепторов NMDA в гиппокампе взрослого человека асимметрично между структурами левого и правого полушария. Лево/правая асимметрия гиппокампа, по мнению ученых, может быть необходима для более качественного пространственного обучения и запоминания [24].

### Генетическая обусловленность асимметрии

Вернемся к асимметрии человеческого организма. Так как асимметричность в репродуктивной системе женщины присуща большинству в популяции, она является генетически обусловленной. Каков же молеку-

лярно-клеточный механизм внутренней асимметрии? В середине 1990-х годов идентификация таких генов как *Nodal* и *Lefty*, асимметрично экспрессируемых у эмбрионов цыплят и мышей, стала прорывом в изучении этого вопроса асимметрии у билатеральных животных.

Чуть позднее было обнаружено, что ген с мутацией *iv* кодирует аксонемный белок динеин. Это подтверждает идею, что асимметрия по лево/правой оси требует подвижных ресничек эмбриона, а ген, в котором содержится мутация *inv*, кодирует крупный белок, называемый инверсином [24]. Цитоплазматический динеин отвечает за транспортировку молекул внутри клеточной сомы в интерфазных клетках, опосредует сборку веретена и правильное позиционирование хромосом во время процесса клеточного деления. Некоторые изоформы динеина транспортируют молекулы в ресничках и стимулируют их движение. Динеины как группа белков были наименее изученными структурами клеточного цитоскелета из-за проблем с восстановлением их активных динеиновых комплексов *in vitro* и нехватки методов с высоким разрешением для углубленного изучения структурных и биофизических характеристик. Реснички у эмбриона на ранних сроках формирования своей работой определяют асимметрию тела. Без такого движения ресничек форма тела была бы случайной. Дужки динеина двигаются по часовой стрелке, если смотреть от основания к концу дужек, направляя реснички по той же траектории. Такие вращательные движения ресничек создают однонаправленный поток в экстраэмбриональной жидкости. Это приводит к нарушению лево/правой симметрии в формирующемся эмбрионе. Однако этот направленный ламинарный поток не просто деформирует изначальную лево/правую симметрию эмбриона, а формирует «остов» будущей асимметричности организма. Любые нарушения этого процесса могут вести к функциональным дефектам [20, 47–52]. Инверсин является вставочным компонентом сложного белкового комплекса *Frizzled* (*Fzd*), функция которого заключается в поддержке развития практически всех тканей таких жизненно важных органов как головной мозг, почки, поджелудочная железа и прочие. Он формирует в тех самых ресничках периаксонемный отдел, который и оказывает основное воздействие на формирование лево/правой асимметрии путем перераспределения внутри ресничек белковых фракций различной плотности [53–58].

Зеркальная, билатеральная симметрия действительно вызывает у наблюдателя множество положительных эмоций, ассоциируется с эстетикой, гармонией и порядком. Тем не менее именно асимметрия принесла множеству видов эволюционное преимущество, послужившее основой для создания целого «анатомического направления». Таким образом, ответом на вопрос, анатомическая асимметрия репродуктивной системы женщины – эволюционная ошибка или полезная особенность, будет «полезная особенность», так как вид *Homo sapiens* смог преодолеть эволюционный барьер

выживания, тем самым естественным путем, в том числе благодаря асимметрии, продолжая свое существование по сей день.

### Заключение

Анатомо-функциональная асимметрия женской репродуктивной системы – крайне важный фактор, который должен быть учтен как врачами в практической медицине (особенно таких специальностей как акушерство и гинекология, репродуктология, рентгенология, ультразвуковая диагностика), так и учеными. В первую очередь, асимметрия оказывает ключевое влияние на топографо-анатомическую локализацию той или иной патологии органов репродуктивной системы женщины, а во-вторых, на наш взгляд, исключительно системный подход к изучению асимметрии, объединяющий морфологические, генетические и молекулярно-клеточные исследования в комплексе с прижизненными методами диагностики, позволит получить более полное представление об онтогенезе и филогенезе человека, что крайне важно для понимания нормального функционирования репродуктивной системы женщины.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. Duboc V, Dufourcq P, Blader P, Roussigné M. Asymmetry of the brain: development and implications. *Annu Rev Genet.* 2015;49:647–72. DOI: 10.1146/annurev-genet-112414-055322.
2. Martinovic J, Huber J, Boyanova A, Gheorghiu E, Reuther J, Lemarchand RB. Mirror symmetry and aging: the role of stimulus figureality and attention to colour. *Atten Percept Psychophys.* 2023;85(1):99–112. DOI: 10.3758/s13414-022-02565-5.
3. Bertamini M, Rampone G, Makin ADJ, Jessop A. Symmetry preference in shapes, faces, flowers and landscapes. *PeerJ.* 2019;7:e7078. DOI: 10.7717/peerj.7078.
4. Петру Н.Д. Эволюционное разнообразие механизмов установления лево-правой асимметрии у животных. *Онтогенез.* 2020;51(2):96–112. DOI: 10.31857/S0475145020020056. Petri ND. Evolutionary diversity of the mechanisms providing the establishment of left-right asymmetry in metazoans. *Ontogenез = Russian Journal of Developmental Biology.* 2020;51(2):96–112 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0475145020020056.
5. Beymer M, Willmes CG. Fruitful futures for reproductive health. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(8):531–2. DOI: 10.1016/j.tem.2021.05.010.
6. Mehta FF, Son J, Hewitt SC, Jang E, Lydon JP, Korach KS et al. Distinct functions and regulation of epithelial progesterone receptor in the mouse cervix, vagina, and uterus. *Oncotarget.* 2016;7(14):17455–67. DOI: 10.18632/oncotarget.8159.
7. Fuqua JS, Eugster EA. History of puberty: normal and precocious. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(6):568–78. DOI: 10.1159/000526464.
8. Zhu B, Tao Z, Edupuganti L, Serrano MG, Buck GA. Roles of the microbiota of the female reproductive tract in gynecological and reproductive health. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2022;86(4):e0018121. DOI: 10.1128/mmbr.00181-21.
9. Петрова О.П., Романенко Н.М. Латерализация органической внутриматочной патологии. *Таврический медико-биологический вестник.* 2016;19(4):72–75. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28301740> (получено 15.05.2024). Petrova OP, Romanenko NM. Lateralization of organic intrauterine pathology. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik.* 2016;19(4):72–75 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28301740> (accessed 15.05.2024).
10. Xia W, Zhang J, Zhang D, Zhu Q, Zhang H, Huang Z et al. Left-right asymmetry of tubal pregnancy: a 12-year retrospective hospital-based study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(4):671–8. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.07.010.
11. Prodromidou A, Machairas N, Garoufalia Z, Kostakis ID, Kyriakidis AV, Spartalis E et al. Ovarian inguinal hernia. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(2):75–83. DOI: 10.1308/rcsann.2019.0137.
12. He X, Zhao X, Wang X, Liang G, Qi H, Zhu C et al. Distinctive pattern of left-right asymmetry of ovarian benign teratomas in Chinese population: a 12-year-long cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(3):729–737. DOI: 10.1007/s00404-020-05864-0.
13. Bendarska-Czerwińska A, Zmarzły N, Morawiec E, Panfil A, Bryś K, Czarniecka J et al. Endocrine disorders and fertility and pregnancy: an update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:970439. DOI: 10.3389/fendo.2022.970439.
14. Garcia-Alonso L, Handfield LF, Roberts K, Nikolakopoulou K, Fernando RC, Gardner L et al. Mapping the temporal and spatial dynamics of the human endometrium in vivo and in vitro. *Nat Genet.* 2021;53(12):1698–711. DOI: 10.1038/s41588-021-00972-2.
15. Kieserman-Shmokler C, Swenson CW, Chen L, Desmond LM, Ashton-Miller JA, DeLancey JO. From molecular to macro: the key role of the apical ligaments in uterovaginal support. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):427–36. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.10.006.
16. Драндрова Е.Г., Меркулова Л.М., Драндров Г.Л., Драндров Д.Г. Хирургическая анатомия фасций и клетчаточных пространств подбрюшинного этажа женского таза. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;1:99. DOI: 10.17513/spno.31470. Drandrova EG, Merkulova LM, Drandrov GL, Drandrov DG. Surgical anatomy of fasciae and cellular spaces of subperitoneal storey of female pelvis. *Modern problems of science and education.* 2022;1:99 (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.31470.
17. Mobeen S, Apostol R. Ovarian Cyst. 2023. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 32809376.
18. Санькова И.В., Каплунова О.А., Чаплыгина Е.В. Асимметрия сосудов матки. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2017;6(4):42–46. DOI: 10.18499/2225-7357-2017-6-4-42-46. Sankova IV, Kaplunova OA, Chaplygina EV. Asymmetry of the uterine vessels. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2017;6(4):42–46 (In Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2017-6-4-42-46.
19. Sharara FI, McClamrock HD. The effect of aging on ovarian volume measurements in infertile women. *Obstet Gynecol.* 1999;94(1):57–60. DOI: 10.1016/s0029-7844(99)00242-2.

20. *Баландина И.А., Некрасова А.М., Баландин А.А.* Морфологические различия ампулы маточной трубы в молодом и старческом возрасте. *Успехи геронтологии.* 2021;34(6):857–862. DOI: 10.34922/AE.2021.34.6.006.  
*Balandina IA, Nekrasova AM, Balandin AA.* Morphological differences of the fallopian tube ampoule in young and old age. *Advances in Gerontology.* 2021;34(6):857–862 (In Russ.). DOI: 10.34922/AE.2021.34.6.006.
21. *Li JH, Sun TC, Zhang SW, Jiao TT, Cheng YB, Dong P et al.* Effect of dominant follicle status at the time of retrieval on the clinical outcomes in natural cycle IVF combined with immature oocyte treatment. *Aging (Albany NY).* 2022;14(11):4728–38. DOI:10.18632/aging.204106.
22. *Palmer AR.* Animal asymmetry. *Curr Biol.* 2009;19(12):R473–7. DOI: 10.1016/j.cub.2009.04.006.
23. *Palmer AR.* What determines direction of asymmetry: genes, environment or chance? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371(1710):20150417. DOI: 10.1098/rstb.2015.0417.
24. *Hamada H.* Molecular and cellular basis of left–right asymmetry in vertebrates. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2020;96(7):273–96. DOI: 10.2183/rjab.96.021.
25. *Баландин А.А., Баландина И.А., Железнов Л.М.* Анатомические характеристики таламусов человека по данным магнитно-резонансной томографии в первом и втором периодах зрелого возраста. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал).* 2021;5(3):5–9. DOI: 10.17116/operhirurg202150315.  
*Balandin AA, Balandina IA, Zheleznov LM.* Morphometric characteristics of human thalamuses according to magnetic resonance imaging data in the first and second periods of adulthood. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2021;5(3):5–9 (In Russ.). DOI: 10.17116/operhirurg202150315.
26. *Shu N, Liu Y, Duan Y, Li K.* Hemispheric asymmetry of human brain anatomical network revealed by diffusion tensor tractography. *Biomed Res Int.* 2015;2015:908917. DOI: 10.1155/2015/908917.
27. *Баландина И.А., Железнов Л.М., Баландин А.А., Косарева П.В., Бородулин Д.В., Амарантов Д.Г.* Сравнительная органометрическая характеристика мозжечка у мужчин и женщин молодого и старческого возраста. *Успехи геронтологии.* 2016; 29(4):676–680. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27451511> (получено 15.05.2024).  
*Balandina IA, Zheleznov LM, Balandin AA, Kosareva PV, Borodulin DV, Amaratov DG.* Comparative organometric characteristics of the cerebellum of the young and old age. *Advances in Gerontology.* 2016;29(4):676–680 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27451511> (accessed 15.05.2024).
28. *Катерлина И.Р., Изранов В.А., Соловьева И.Г., Рымар О.Д., Насонова Н.В., Абрамов В.В.* Межполушарная асимметрия головного мозга и морфологическая асимметрия щитовидной железы. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2010;8(1):129–132. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12999322> (получено 15.05.2024).  
*Katerlina IR, Izranov VA, Solovieva IG, Ryamar OD, Nasonova NV, Abramov VV.* Functional asymmetry of brain hemispheres and morphological asymmetry of thyroid gland. *Vestnik NSU. Series: Biology and clinical medicine.* 2010;8(1):129–132 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12999322> (accessed 15.05.2024).
29. *Клименко А.А., Абмаев А.С., Пархоменко А.А., Харахордин С.Е.* Влияние межполушарной асимметрии на развитие скоростно-силовых качеств спортсменов. *Известия Тульского государственного университета. Физическая культура. Спорт.* 2023;4:78–84. DOI: 10.24412/2305-8404-2023-4-78-84.  
*Klimenko AA, Abmaev AS, Parkhomenko AA, Kharakhordin SE.* The influence of interhemispheric asymmetry on the development of speed and strength qualities of athletes. *Bulletin of Tula State University. Physical culture. Sport.* 2023;4:78–84 (In Russ.). DOI: 10.24412/2305-8404-2023-4-78-84 (In Russ.).
30. *Ridding MC, Flavel SC.* Induction of plasticity in the dominant and non-dominant motor cortices of humans. *Exp Brain Res.* 2006;171(4):551–7. DOI: 10.1007/s00221-005-0309-2.
31. *Lychkova AE.* Functional asymmetry in the innervation of smooth muscle organs. *Bull Exp Biol Med.* 2005;139(2):163–7. DOI: 10.1007/s10517-005-0237-y.
32. *Фоминых Т.А., Дьяченко А.П., Кутя С.А.* Поль Пьер Брока и его вклад в медицину. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121(6):67–70. DOI: 10.17116/jnevro202112106167.  
*Fominykh TA, Dyachenko AP, Kutia SA.* Paul Pierre Broca: his contribution to medicine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(6):67–70 (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112106167.
33. *Güntürkün O, Ströckens F, Ocklenburg S.* Brain lateralization: a comparative perspective. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1019–63. DOI: 10.1152/physrev.00006.2019.
34. *Amunts K, Zilles K.* Architectonic mapping of the human brain beyond Brodmann. *Neuron.* 2015;88(6):1086–107. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.12.001.
35. *Zilles K.* Brodmann: a pioneer of human brain mapping—his impact on concepts of cortical organization. *Brain.* 2018;141(11):3262–78. DOI: 10.1093/brain/awy273.
36. *Процина А.Е., Харламова А.С., Кривова Ю.С., Савельев С.В.* Современные тенденции картирования головного мозга. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2023;12(1):15–23. DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.15-23.  
*Proshchina AE, Kharlamova AS, Krivova YuS, Saveliev SV.* Modern trends in brain mapping and atlas. *Clinical and experimental morphology.* 2023;12(1):15–23 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.15-23.
37. *Егорова А.В., Воронков Д.Н., Федорова Е.Н., Баранич Т.И., Глинкина В.В., Сухоруков В.С.* Особенности строения и функции митохондрий в нейронах и глиоцитах различных отделов головного мозга лабораторных грызунов. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2023;12(2):5–13. DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.5-13.  
*Egorova AV, Voronkov DN, Fedorova EN, Baranich TI, Glinkina VV, Sukhorukov VS.* Structural and functional features of mitochondria in neurons and gliocytes of various cerebral regions of laboratory rodents. *Clinical and experimental morphology.* 2023;12(2):5–13 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.5-13.
38. *Rogers LJ.* Brain lateralization and cognitive capacity. *Animals (Basel).* 2021;11(7):1996. DOI: 10.3390/ani11071996.

39. *Packheiser J, Schmitz J, Arning L, Beste C, Güntürkün O, Ocklenburg S.* A large-scale estimate on the relationship between language and motor lateralization. *Sci Rep.* 2020;10(1):13027. DOI: 10.1038/s41598-020-70057-3.
40. *Miletto Petrazzini ME, Sovrano VA, Vallortigara G, Messina A.* Brain and Behavioral asymmetry: a lesson from fish. *Front Neuroanat.* 2020;14:11. DOI: 10.3389/finana.2020.00011.
41. *Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Андреев Е.В., Саломатина Т.А., Сафонова Н.Ю., Парфенова А.В. и др.* Гендерные различия объема структур головного мозга в аспекте физиологического старения. *Успехи геронтологии.* 2021;34(3):352–359. DOI: 10.34922/AE.2021.34.3.003.  
*Ananyeva NI, Lukina LV, Andreev YeV, Salomatina TA, Safonova NYu, Parfyonova AV et al.* Gender differences in the volume of brain structures in the aspect of physiological aging. *Advances in Gerontology.* 2021;34(3):352–359 (In Russ.). DOI: 10.34922/AE.2021.34.3.003.
42. *Gazzaniga MS.* The split-brain: rooting consciousness in biology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(51):18093–4. DOI: 10.1073/pnas.1417892111
43. *Gazzaniga MS.* Principles of human brain organization derived from split-brain studies. *Neuron.* 1995;14(2):217–28. DOI: 10.1016/0896-6273(95)90280-5.
44. *Gazzaniga MS.* Forty-five years of split-brain research and still going strong. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(8):653–9. DOI: 10.1038/nrn1723.
45. *Gazzaniga MS.* On neural circuits and cognition. *Neural Comput.* 1995;7(1):1–12. DOI: 10.1162/neco.1995.7.1.1.
46. *Volz LJ, Gazzaniga MS.* Interaction in isolation: 50 years of insights from split-brain research. *Brain.* 2017;140(7):2051–60. DOI: 10.1093/brain/awx139.
47. *Canty JT, Tan R, Kusakci E, Fernandes J, Yildiz A.* Structure and mechanics of dynein motors. *Annu Rev Biophys.* 2021;50:549–74. DOI: 10.1146/annurev-biophys-111020-101511.
48. *Allan VJ.* Cytoplasmic dynein. *Biochem Soc Trans.* 2011;39(5):1169–78. DOI: 10.1042/BST0391169.
49. *Bhabha G, Johnson GT, Schroeder CM, Vale RD.* How dynein moves along microtubules. *Trends Biochem Sci.* 2016;41(1):94–105. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.11.004.
50. *Afzelius BA.* Asymmetry of cilia and of mice and men. *Int J Dev Biol.* 1999;43(4):283–286. PMID: 10470644.
51. *Rank KC, Rayment I.* Functional asymmetry in kinesin and dynein dimers. *Biol Cell.* 2013;105(1):1–13. DOI: 10.1111/boc.201200044.
52. *Mercola M.* Left-right asymmetry: nodal points. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt 16):3251–7. DOI: 10.1242/jcs.00668.
53. *Lienkamp S, Ganner A, Walz G.* Inversin, Wnt signaling and primary cilia. *Differentiation.* 2012;83(2):S49–55. DOI: 10.1016/j.diff.2011.11.012.
54. *Li L, Gao S, Wang L, Bu T, Chu J, Lv L et al.* PCP protein inversin regulates testis function through changes in cytoskeletal organization of actin and microtubules. *Endocrinology.* 2022;163(4):bqac009. DOI: 10.1210/endo/bqac009.
55. *Werner ME, Ward HH, Phillips CL, Miller C, Gattone VH, Bacallao RL.* Inversin modulates the cortical actin network during mitosis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013;305(1):C36–47. DOI: 10.1152/ajpcell.00279.2012.
56. *Morgan D, Turnpenny L, Goodship J, Dai W, Majumder K, Matthews L et al.* Inversin, a novel gene in the vertebrate left-right axis pathway, is partially deleted in the inv mouse. *Nat Genet.* 1998;20(2):149–56. DOI: 10.1038/2450.
57. *Petzoldt AG, Coutelis JB, Gémard C, Spéder P, Suzanne M, Cerezo D et al.* DE-Cadherin regulates unconventional Myosin ID and Myosin IC in *Drosophila* left-right asymmetry establishment. *Development.* 2012;139(10):1874–84. DOI: 10.1242/dev.047589.
58. *Bennett HW, Gustavsson AK, Bayas CA, Petrov PN, Mooney N, Moerner WE et al.* Novel fibrillar structure in the inversin compartment of primary cilia revealed by 3D single-molecule super-resolution microscopy. *Mol Biol Cell.* 2020;31(7):619–39. DOI: 10.1091/mbc.E19-09-0499.

### Информация об авторах

Анатолий Александрович Баландин – доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера.

Алина Манолисовна Димидова – методист кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера.

Ирина Анатольевна Баландина – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера.

Анна Сергеевна Кобелева – методист кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера.

### Author information

Anatolii A. Balandin – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, E.A. Vagner Perm State Medical University.  
<http://orcid.org/0000-0002-3152-8380>

Alina M. Dimidova – Methodologist, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, E.A. Vagner Perm State Medical University.  
<https://orcid.org/0000-0002-6564-9519>

Irina A. Balandina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, E.A. Vagner Perm State Medical University.  
<http://orcid.org/0000-0002-4856-9066>

Anna S. Kobeleva – Methodologist, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, E.A. Vagner Perm State Medical University.  
<http://orcid.org/0009-0003-1741-1316>



## Валентин Васильевич Яглов (к 90-летию со дня рождения)

### Valentin Vasilievich Yaglov on his 90<sup>th</sup> birthday

2 февраля исполнилось 90 лет Валентину Васильевичу Яглову – выдающемуся отечественному гистологу, основателю международной школы морфологов-эндокринологов, доктору медицинских наук, профессору, академику Международной академии аграрного образования, члену Всемирной ассоциации ветеринарных анатомов, главному научному сотруднику лаборатории развития эндокринной системы НИИ морфологии человека.

Валентин Васильевич Яглов в 1963 году с отличием окончил Курский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело». На протяжении всего периода обучения он активно занимался в научно-студенческом кружке кафедры цитологии, гистологии и эмбриологии, выполнил и опубликовал несколько студенческих работ по нейрогистологии. Свой путь в науке он начал под руководством выдающегося нейрогистолога Татьяны Андреевны Григорьевой – заведующей кафедрой гистологии Второго Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова. Исследования В.В. Яглова были посвящены изучению влияния инсулиновой гипогликемии на органы центральной нервной системы и эндокринных желез. За время обучения в аспирантуре Валентин Васильевич набрал огромный экспериментальный материал. В 1966 году В.В. Яглов защитил кандидатскую диссертацию на тему «Цитологическое и гистохимическое исследование секреторной деятельности хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечника». В ней были впервые описаны все этапы секреции железистых клеток и их морфофункциональные выражения. Фундаментальные положения этой работы положены в основу методологии изучения биологии секреции и опубликованы в монографиях. После защиты кандидатской диссертации началась педагогическая деятельность В.В. Яглова – он стал ассистентом кафедры гистологии Курского государственного медицинского института (1966–1969 годы). Научный успех молодого исследователя высоко оценили в родном институте. В 1968 году Валентин Васильевич был направлен на факультет повышения квалификации в Ленинградский педиатрический медицинский ин-

ститут, кафедрой гистологии которого заведовал выдающийся эмбриолог и гистолог Алексей Георгиевич Кнорре. Он оказал огромное влияние на формирование профессионального мировоззрения В.В. Яглова, обратив его внимание на эволюционные аспекты изучения гистологии. В 1969 году Валентин Васильевич получил приглашение преподавать гистологию на кафедре гистологии лечебного факультета Второго Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова. Здесь его научные интересы сосредоточились на изучении самого крупного отдела эндокринной системы позвоночных животных и человека – диффузной эндокринной системы (ДЭС). Определены и основные направления этой работы: сравнительная и эволюционная морфология самого крупного звена ДЭС – гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы. Стажировка на кафедре гистологии Ленинградского педиатрического медицинского института и многочисленные беседы с членом-корреспондентом АМН СССР А.Г. Кнорре оказали серьезное влияние на медико-биологическое мышление В.В. Яглова. Валентин Васильевич стал собирать материал по сравнительной гистологии эндокринной части поджелудочной железы позвоночных животных. В 1978 году В.В. Яглов защитил докторскую диссертацию на тему «Сравнительная морфология и экспериментальная патология эндокринной части поджелудочной железы позвоночных». В этом же году в издательстве «Наука» незадолго до защиты диссертации вышла его монография «Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных», до сих пор являющаяся учебником и руководством для гистологов и клеточных биологов, изучающих поджелудочную железу.

Одновременно с научной работой В.В. Яглов уделял большое внимание преподаванию гистологии, цитологии и эмбриологии студентам и совершенствованию педагогических методик. В течение 12 лет он являлся ученым секретарем центральной учебно-методической комиссии Главного управления учебных заведений Министерства здравоохранения СССР. Эта работа была направлена на изучение и улучшение педагогического



процесса в медицинских вузах республик Советского Союза. В.В. Яглов и Е.А. Шубникова привлекались в качестве научных редакторов единственного в стране учебника «Гистология». Творческая работа по редактированию учебника позволила В.В. Яглову сделать для себя важный вывод – нужна новая методология изучения гистологии. Но таковой в педагогической практике не было. Для поиска оптимальной модели потребовались годы, и наконец она была найдена. Им была разработана методология программированного контроля качества знаний студентов. Она, в свою очередь, потребовала создания принципиально новой модели учебников, но такая модель отсутствовала, и В.В. Яглов решил найти ее. Результаты превзошли все ожидания, и такие учебные пособия, а затем и учебники были изданы, получив заслуженное признание.

В 1981 году В.В. Яглова избрали руководителем лаборатории патоморфологии с группой электронной микроскопии НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР. Здесь под его руководством был выполнен широкий круг работ по изучению действия вредных факторов производственной среды на живые организмы. Работая в НИИ гигиены труда и профзаболеваний, В.В. Яглов не прерывал педагогическую деятельность. Он дважды был научным редактором учебника «Гистология» профессоров Ю.И. Афанасьева и Н.А. Юриной. В 2001 году В.В. Яглова избрали заведующим кафедрой цитологии, гистологии и эмбриологии, а с 2003-м по совместительству деканом ветеринарно-биологического факультета Московской ветеринарной академии. В 2007 году В.В. Яглов продолжил научную и педагогическую работу в НИИ морфологии человека РАМН во вновь созданной лаборатории развития эндокринной системы. В настоящее время профессор В.В. Яглов принимает активное участие в разработке нового научного направления в морфологии – изучении влияния эндокринных дисрапторов на живые организмы.

За годы работы в лаборатории развития эндокринной системы В.В. Ягловым сделано два научных открытия и получен патент на изобретение. Здесь

окончательно была завершена работа над созданием методологии индивидуального развивающего обучения и опубликованы два варианта учебника для ветеринарного и медицинского факультетов высших учебных заведений с целью ее реализации. В 2017 году на 2-м Всероссийском конкурсе «Академус» на лучшую научную и учебную публикацию авторы медицинского варианта учебника «Основы гистологии» (В.В. Яглов, Н.В. Яглова) были удостоены звания лауреатов. Разработанная ими методология универсальна и может быть использована при подготовке специалистов по другим специальностям.

Наряду с научной и педагогической деятельностью В.В. Яглов вел активную общественную работу. Валентин Васильевич был ученым секретарем диссертационного совета, заместителем председателя Московского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, членом диссертационных советов 2-го МОЛГМИ, Российского университета дружбы народов, Московской ветеринарной академии и НИИ морфологии человека РАМН, народным депутатом Первомайского совета города Москвы.

Валентин Васильевич Яглов награжден знаком «Отличнику здравоохранения» и двумя медалями.

Профессор В.В. Яглов – автор более 300 научных статей, трех учебников, практикума, многих учебных пособий, трех монографий, двух научных открытий и двух изобретений. Под его руководством защищены 17 докторских и кандидатских диссертаций. Валентин Васильевич Яглов является основателем многих научных школ как в Российской Федерации, так и в странах ближнего и дальнего зарубежья (Азербайджан, Армения, Ирак, Литва, Сирия, Узбекистан, Украина).

Коллектив Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», редакционная коллегия журнала «Клиническая и экспериментальная морфология», коллеги и ученики сердечно поздравляют юбиляра, желают ему здоровья и дальнейших успехов в научной и педагогической деятельности.