

КЛИНИЧЕСКАЯ и ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

При поддержке Российского общества патологоанатомов

Том 14 | № 6 | 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

Грушецкая Е.О.

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

Зайратьяниц 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

Асатурова А.В., доктор мед. наук,
Москва, Россия

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

Баринова 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

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

Толибова Г.Х., доктор мед. наук,
Санкт-Петербург, 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 6 | 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 Grushetskaya E.O.

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

Asaturova, Aleksandra V., Dr. Sci. Med.,
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

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

Tolibova, Gulruksor Kh., Dr. Sci. Med.,
Saint Petersburg, 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' points 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

М.В. Егоров, Л.М. Михалева, А.В. Ильичев
Клиническая и патогенетическая характеристика
синдрома Аарскога–Скотта

5 *M. V. Egorov, L. M. Mikhaleva, A. V. Ilyichev*
Clinical and pathogenetic characteristics
of Aarskog–Scott syndrome

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ORIGINAL RESEARCH

*Т.М. Черданцева, В.В. Шеломенцев,
М.С. Некрасова, А.Н. Кутищев*
Характеристика тучных клеток в развитии
фиброза миокарда у пациентов с гипертонической
нефропатией

13 *T. M. Cherdantseva, V. V. Shelomentsev,
M. S. Nekrasova, A. N. Kutishchev*
Characteristics of mast cells in the development
of myocardial fibrosis in patients with hypertensive
nephropathy

А.В. Виноградов, С.В. Сазонов
Морфологическая характеристика
острого миелобластного лейкоза у взрослых
с реаранжировками гена *KMT2A*

21 *A. V. Vinogradov, S. V. Sazonov*
Morphological characteristics of acute myeloblastic
leukemia with *KMT2A* rearrangements in adults

*А.Э. Мелик-Пашаев, И.В. Андрианова,
Ю.А. Романов, С.В. Буравков, Е.Р. Андреева*
Геометрия и упаковка фибриллярных компонентов
межклеточного вещества МСК на разных сроках
культивирования

29 *A. E. Melik-Pashaev, I. V. Andrianova,
Yu. A. Romanov, S. V. Buravkov, E. R. Andreeva*
Temporal dynamics of geometry and packing
of fibrillar extracellular matrix of cultured MSCs

*О.М. Арлашкина, Г.Ю. Стручко,
Л.М. Меркулова, М.Н. Михайлова*
Влияние иммунокомпрометированной
беременности крыс на морфологию селезенки
у потомства в условиях экспериментального
онкогенеза

40 *O. M. Arlashkina, G. Yu. Struchko,
L. M. Merkulova, M. N. Mikhailova*
Effects of immunosuppressed pregnancy on offspring
spleen morphology in a rat model of experimental
oncogenesis

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ CASE STUDIES

А.С. Конторищиков, М.О. Тимофеева,
В.В. Печникова, Е.О. Зенцова, М.Ю. Гуцин,
А.В. Ильичев, З.В. Гюева, Л.М. Михалева
Инфильтративная протоковая карцинома
грудной железы у долгожителя

51 A.S. Kontorshchikov, M.O. Timofeeva,
V.V. Pechnikova, E.O. Zentsova, M.Yu. Gushchin,
A.V. Ilyichev, Z.V. Gioeva, L.M. Mikhaleva
Invasive ductal carcinoma of the mammary gland
in an elderly patient

А.Г. Куприянова, Г.Р. Сетдикова, Ю.В. Молочкова,
Т.Е. Сухова, А.В. Молочков, В.А. Молочков
Манифестация буллезного пемфигоида
на фоне псориаза после введения метотрексата

58 A.G. Kupriyanova, G.R. Setdikova, Yu.V. Molochkova,
T.E. Sukhova, A.V. Molochkov, V.A. Molochkov
Bullous pemphigoid in a patient with psoriasis
following methotrexate therapy

Е.И. Джого, В.В. Свистунов
Первичный диффузный менингеальный
меланоматоз. Современное состояние проблемы
и собственное наблюдение

65 E.I. Dzhoga, V.V. Svistunov
Primary diffuse meningeal melanomatosis:
current insights and case report

МЕТОДЫ TECHNICAL NOTES

Д.С. Швороб, Е.А. Хрюкин
Автоматизированная система диагностики
аденокарциномы предстательной железы
на базе искусственного интеллекта

71 D.S. Shvorob, E.A. Khriukin
Automated prostate adenocarcinoma diagnostic system
based on artificial intelligence

ХРОНИКА EVENTS

V научно-практическая конференция
Межрегионального
танаторadiологического общества
«Танаторadiология: настоящее и будущее»

79 V Scientific and Practical Conference
of the Interregional Thanatoradiological Society
“Thanatoradiology: present and future”

Клиническая и патогенетическая характеристика синдрома Аарскога–Скотта

М.В. Егоров^{1,2}, Л.М. Михалева¹, А.В. Ильичев¹

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

² ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва, Россия

Резюме. Синдром Аарскога–Скотта относится к группе редких генетических (орфанных) болезней, характеризующихся преимущественным поражением длинных трубчатых и плоских костей черепа. Проявления синдрома многообразны, среди них наиболее часто встречаются умеренная задержка роста, пороки развития урогенитальной системы, задержка умственного развития, множественные аномалии лицевого черепа. Причиной синдрома Аарскога–Скотта являются мутации гена *FGD1*, расположенного в X-хромосоме, что определяет высокий риск развития патологии у лиц мужского пола. Ген *FGD1* кодирует одноименный белок, который функционирует как фактор обмена гуаниновых нуклеотидов и служит специфическим активатором ГТФазы CDC42. Через свой основной эффектор CDC42 FGD1 регулирует множество клеточных процессов, включая экспрессию генов, клеточную дифференцировку, поляризацию клеток, транспорт белков и организацию внутриклеточного цитоскелета. Цель обзора – представить данные об этиологии, патогенезе, разнообразии клинических проявлений синдрома, предполагаемых механизмах патогенеза. Наряду с этим освещены важные аспекты, связанные с этой редкой генетической болезнью.

Ключевые слова: синдром Аарскога–Скотта, аномалии развития костной ткани, белок FGD1

Для корреспонденции: Михаил Вячеславович Егоров. E-mail: mihvegorov@yandex.ru

Для цитирования: Егоров М.В., Михалева Л.М., Ильичев А.В. Клиническая и патогенетическая характеристика синдрома Аарскога–Скотта. Клини. эксп. морфология. 2025;14(6):5–12. DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.5-12.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 14.08.2025. **Получена после рецензирования** 26.08.2025. **Принята в печать** 29.09.2025.

Clinical and pathogenetic characteristics of Aarskog–Scott syndrome

М.В. Егоров^{1,2}, Л.М. Михалева¹, А.В. Ильичев¹

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

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

Abstract. Aarskog–Scott syndrome is a rare genetic disease primarily affecting long tubular and flat bones. The most common clinical manifestations include moderate growth retardation, urogenital system malformations, cognitive impairment, and multiple craniofacial abnormalities. Aarskog–Scott syndrome is caused by mutations in the *FGD1* gene, located in the X-chromosome, which accounts for the high risk of disease development in males. The *FGD1* gene encodes the FGD1 protein, a guanine nucleotide exchange factor that specifically activates the CDC42 GTPase. Through its principal effector, CDC42, the FGD1 protein regulates many cellular processes, including gene expression, cell polarization, secretory protein transport, and cytoskeletal organization. The review aimed to present data on etiology, diversity of clinical manifestations, the proposed mechanisms of pathogenesis, and key therapeutic aspects.

Keywords: Aarskog–Scott syndrome, bone tissue developmental abnormalities, FGD1 protein

Corresponding author: Mikhail V. Egorov. E-mail: mihvegorov@yandex.ru

For citation: Egorov M.V., Mikhaleva L.M., Ilyichev A.V. Clinical and pathogenetic characteristics of Aarskog–Scott syndrome. Clin. exp. morphology. 2025;14(6):5–12 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.5-12.

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

Received 14.08.2025. **Received in revised form** 26.08.2025. **Accepted** 29.09.2025.

Введение

На основе углубленного клинического обследования девяти пациентов из одной семьи норвежский педиатр и генетик Дагфинн Аарског в 1970 году описал новый клинический синдром, характеризующийся множественными структурными нарушениями развития скелета, аномалиями мочеполовой системы, и предположил генетическую природу его наследования [1]. Все обследованные им пациенты мужского пола имели сходную клиническую картину в виде низкого роста, типичных изменений лица, умеренного птоза, гипертелоризма (широко поставленные глаза), широкого носа с расширенными и вывернутыми наружу ноздрями, длинным и широким носогубным желобком. Также у них отмечались генитальные аномалии, а у некоторых были диагностированы неопущенные яички. Наблюдение за пациентами выявило отставание в костном возрасте обследованных детей и снижение максимального роста у взрослых мужчин до 159 см при среднем популяционном росте 176 ± 3 см. Сходный клинический синдром с акромелическим типом задержки роста был описан американским генетиком Чарльзом Скоттом и впоследствии выделен в отдельную нозологическую форму – АСС (Аарскога–Скотта синдром) [2]. В медицинской номенклатуре фацио-генитальная дисплазия закрепилась под названиями синдром Аарскога–Скотта (Aarskog–Scott syndrome, Facio-digito-genital dysplasia, Faciogenital dysplasia, shawl scrotum syndrome, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) 3005400). Клиническая картина болезни наиболее отчетливо выражена у лиц мужского пола, однако некоторые проявления синдрома также отмечаются у женщин, которые выступают в качестве носителей мутантного гена [3]. АСС является X-сцепленным, клинически и генетически гетерогенным заболеванием [1–7]. Выраженность клинических проявлений варьируема у разных пациентов и не зависит от типа генной мутации [8]. Использование пренатальной ультразвуковой диагностики также возможно, такой подход основан на выявлении дефектов костей, позвоночника, гипертелоризма в семейном анамнезе [9–11].

На сегодняшний день нет точных данных частоты встречаемости АСС. Тем не менее распространенность заболевания может составлять 1:25 000, что является усредненным показателем в сопоставлении со сходным числом ежегодно выявляемых случаев других редких орфанных болезней [7]. Вариабельность частоты встречаемости АСС обусловлена определенным числом пациентов с умеренным клиническим течением или его недиагностированными формами, что не учитывается в оценке распространенности заболевания. Описано более 360 наблюдений пациентов с АСС с поставленным клиническим диагнозом и/или подтвержденными мутациями [5, 7, 12]. Однако достоверная распространенность АСС не определена ввиду стертой клинической симптоматики.

Дефекты скелета при этой патологии представлены диспропорционально низким ростом (акромелического типа), избыточной подвижностью суставов, брахидактилией с межпальцевыми перепонками, синдактилией, гипоплазией фаланг пальцев, аномалией позвоночника (включая *spina bifida*), деформацией кистей. Типичными проявлениями АСС являются множественные поражения лица, которые включают в себя гипертелоризм, дисморфизм глаз, монголоидный разрез глазных щелей, птоз, удлинённый губной желобок, короткий нос, недоразвитие и деформацию ушных раковин, «мыс вдовы», гипоплазию верхней и нижней челюстей, а также гипоплазию и задержку прорезывания зубов. Среди других симптомов нередко отмечается склонность у страдающих АСС к развитию паховой грыжи на фоне слабости передней стенки живота и выпячивания пупка, воронкообразная деформация грудной клетки [2, 3, 5]. У пациентов отмечались характерная слабость связочного аппарата кистей, что выражается гиперподвижностью пальцев, а также деформация коленей и плоскостопие [5, 9]. Кроме того, гиперподвижность в шейном отделе позвоночника, сочетающаяся с аномалией зубовидного отростка позвонка, может приводить к неврологической симптоматике [2].

Одними из частых клинических проявлений заболевания, наблюдающихся у пациентов, являются задержка умственного развития и синдром дефицита внимания и гиперактивности, который выражается в прогрессирующем нарушении поведенческих реакций, способности к концентрации и обучению [4]. Это вызывает сложности в освоении знаний и возможности получения полноценного образования уже в начальной школе. Позднее, в зрелом возрасте, отмечаются трудности с приобретением профессиональных навыков, и изменения социального поведения становятся более очевидными [5]. Задержка умственного развития у пациентов с АСС фиксируется более чем в 30% клинических наблюдений, при этом социальная интеграция и адаптация пациентов с возрастом становится удовлетворительной. А. Ortrico et al. отметили, что 16-летний пациент с выраженным дисморфизмом, напоминающим АСС, имел низкий интеллектуальный коэффициент [4]. Выявленные при клиническом обследовании нарушения поведенческих реакций и когнитивных способностей являются важной составляющей фенотипа носителей, однако единого мнения у специалистов в этом спорном вопросе нет [4, 12].

А. Bottani et al. описали 8-летнего пациента с характерными фенотипическими проявлениями АСС, включая низкий рост, дефекты пальцев рук, крипторхизм, подтянутую к пенису мошонку и слабую способность к обучаемости. В неврологическом статусе установлены несколько эпизодов тонико-клонических судорог и глазной тик. При углубленном клиническом обследовании выявлена переднебоковая правосторон-

няя полимикрогирия. При клиническом обследовании родственников пациента у них не было обнаружено каких-либо отклонений [13].

Аномалии мочеполовой системы встречаются в большинстве клинических наблюдений АСС и представлены в виде высокого расположения «шелевидной» мошонки и задержки опущения яичек [9, 12, 14].

Синдром Аарскога–Скотта – редкое сцепленное с Х-хромосомой заболевание, основной причиной которого являются мутации в гене *FGD1*, но есть свидетельства того, что существует также аутосомно-доминантная или аутосомно-рецессивная форма с вовлечением других, еще не описанных генов [14].

Анализ данных литературы наглядно демонстрирует широкий спектр клинических проявлений АСС с преимущественным поражением костей лицевого черепа, нарушением формирования скелета и аномалиями гениталий [12, 15]. Тем не менее для подтверждения АСС достаточно нескольких классических клинических признаков, а именно небольшого роста, гипертелоризма, брахидактилии, короткого носа и подтянутой мошонки. Непропорциональное нарушение роста начинается отчетливо проявляться уже к третьему году жизни и выражается в виде отставания в росте и появлении костно-лицевых дефектов. Задержка роста у пациентов обычно сочетается с нормальным ростом внутренних органов, что может приводить к их постепенному сдавливанию.

Из-за высокого разнообразия симптомов АСС нередко маскируется другими, схожими по клинической картине болезнями, вызывая диагностические сложности, что приводит к ошибочной лечебной тактике. К примеру, фетальный алкогольный синдром имеет определенные клинические сходства с АСС в виде множественных дефектов лица, птоза век, нарушения прорезывания зубов, дефицита роста и задержки умственного развития [16]. Дифференциальный диагноз синдрома Аарскога–Скотта обычно проводится с другими генетическими болезнями, характеризующимися преимущественным нарушением роста и сходными фенотипическими проявлениями (синдром Нунан, синдром Робинова–Сильвермена–Смита). Тем не менее единственным на сегодняшний день достоверным методом диагностики орфанных заболеваний является проведение генетического исследования в сопоставлении с клиническими данными [12].

Структурная характеристика белка *FGD1*

Молекулярно-генетические исследования показали, что ген *FGD1* кодирует одноименный белок FGD1 (молекулярный вес 107 kDa), который концентрируется на плазматической мембране, мембранах комплекса Гольджи и цитозоле. Белок FGD1 функционирует как фактор обмена гуаниновых нуклеотидов (guanine nucleotide exchange factor, GEF). GEF активирует белки, называемые ГТФазами (GTPase), конвертируя переход ГТФазы из неактивной гуанозиндифосфат-связанной

в активную гуанозин-5'-трифосфат-связанную форму [17–19].

Всего выявлено более 100 различных мутаций *FGD1*, большая часть которых располагается преимущественно в участке, кодирующем каталитический домен белка FGD1, что, вероятно, приводит к нарушению пространственной организации белка. Клинический анализ не показал прямой корреляции между фенотипическими проявлениями АСС и расположением выявленных мутаций, что косвенно подтверждает факт возможного изменения конформации белка, приводящего к снижению его функциональной активности [8].

Структура белка FGD1 включает в себя пять доменов, начиная с N-конца: пролин-богатый домен (prolin reach domain, PRD), в составе которого есть участки, гомологичные Src, SH3, Ena/VASP; домен, гомологичный Dbl (Dbl-homology domain, DH); примыкающий домен, гомологичный плекстрину (Pleckstrin homology domain, PH), прилегающий цинк-содержащий домен (Fab1, YOTB, Vac1, EEA1, FYVE) и PH2 (второй домен, гомологичный плекстрину) (рис. 1 А). Участок PRD N-конца FGD1 играет роль негативного регулятора активности белка. FYVE домен имеет высокое сродство к форфатидилинозитолам, что обеспечивает его концентрацию на эндосомах. Однако в структуре FYVE домена отсутствует участок WxxD, что ограничивает специфическое связывание белка FGD1 с мембранами эндосомальной системы [20].

Участок DH белка FGD1 содержит GEF (фактор обмена гуаниновых нуклеотидов), ответственный за специфическую активацию ГТФазы CDC42 – белка суперсемейства RAS [21]. В свою очередь, активный CDC42 обеспечивает регуляцию множества клеточных процессов, включая транспорт белков, организацию цитоскелета, экспрессию генов, поляризацию клеток и клеточную пролиферацию. Учитывая тот факт, что начало экспрессии FGD1 в длинных трубчатых костях совпадает с началом роста и минерализации кости в эмбриональном периоде, предполагается, что FGD1/CDC42 сигнальный механизм каким-то образом определяет формирование и созревание костной ткани (рис. 1 В). В экспериментах с использованием stem cells было показано, что FGD1 необходим для формирования и роста костной ткани. Экспрессия в плюрипотентных клетках только активного FGD1 и CDC42 обеспечивает остеогенную дифференцировку. L Gao et al. предполагают, что FGD1/CDC42 сигнальный механизм дифференцировки остеобластов существует на протяжении всей жизни человека и может функционировать при регенерации костной ткани [22]. В постнатальном периоде высокий уровень экспрессии FGD1 выявлен в участках активного образования костной ткани, хондроцитах и покоящихся фибробластах околосуставной капсулы [23].

Больше того, экспрессия белка FGD1 выявлена в почках, печени, легких, сердце и головном моз-

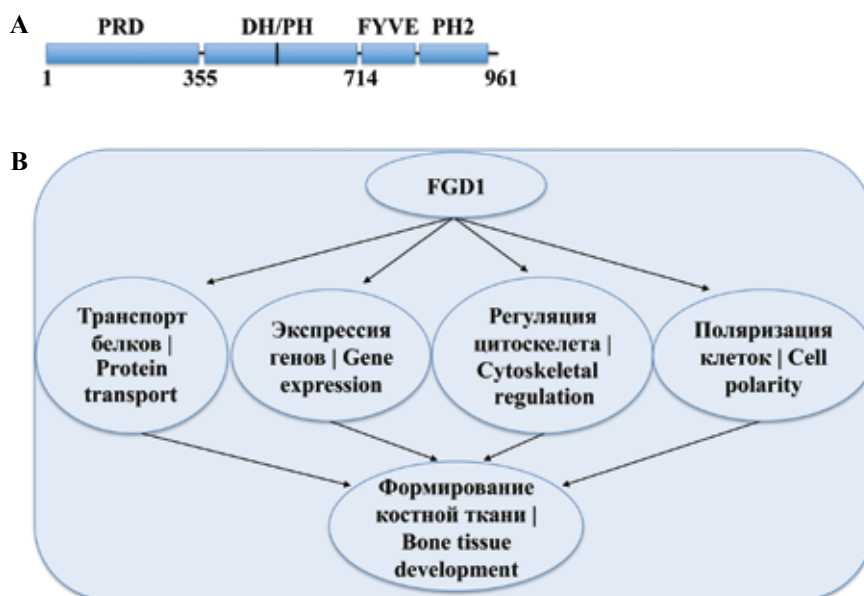


Рис. 1. А – структурная организация белка FGD1, В – внутриклеточные механизмы, регулирующие развитие костной ткани белком FGD1
PRD – домен, обогащенный пролином, DH – домен, гомологичный Dbl, PH – домен, гомологичный плекстрину, FYVE – цинк-содержащий домен, PH2 – второй домен, гомологичный плекстрину

Fig. 1. A – structural organization of FGD1 protein, B – intracellular mechanisms of bone development regulated by FGD1 protein

PRD – prolin-rich domain, DH – Dbl-homology domain, PH – pleckstrin-homology domain, FYVE – zinc-finger domain, PH2 – second pleckstrin-homology domain

ге [23]. Интересно, что белок, аналогичный по своей структуре и функции FGD1, был обнаружен у бактерий (*Mycobacterium tuberculosis*), кольчатых червей (*Caenorhabditis elegans*), *Xenopus tropicalis*, беспозвоночных, млекопитающих (мыши, крысы, собаки, коровы, обезьяны) и дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*), что характеризует белок как весьма консервативный по своей структуре и, возможно, по назначению. К примеру, гомолог FGD1 у дрожжей, белок CDC24, является уникальным и специфическим активатором CDC42, вовлеченным в регуляцию цикла деления дрожжей. В ответ на внешние стимулы может происходить олигомеризация CDC24 через его каталитический DH домен [24].

Механизм регуляции белка FGD1

Точный механизм активации и внутриклеточной регуляции FGD1 до сих пор остается неизвестным. Данные литературы показывают, что одним из возможных кандидатов, регулирующих активность белка FGD1, является рецептор, сопряженный с G-белком, располагающийся на плазматической мембране, который опосредует передачу сигнала из внеклеточного пространства, что приводит к активации множества сигнальных путей, в том числе и FGD1-зависимого [25]. При этом локальная активация белка FGD1 влечет конверсию CDC42 в его

активную (гуанозин-5'-трифосфат-связанную) форму, что определяет передачу сигнала специфическим эффекторам и регуляцию биологических процессов, контролируемых CDC42. Другой механизм, регулирующий активность белка FGD1, опосредуется через эпидермальный фактор роста и TGF- β /Src-зависимый путь [26]. Активация расположенных на пластинчатом комплексе Гольджи тирозинкиназ семейства SFks (Src tyrosine family kinase) может приводить к локальной активации белка FGD1 и регуляции транспорта секреторного материала, проходящего через аппарат Гольджи [27]. По всей видимости, фосфорилирование тирозина в PRD домене запускает каскадный механизм, определяющий его биологические внутриклеточные эффекты. Нельзя исключить и другие механизмы, регулирующие активность FGD1 на клеточных мембранах (рис. 2).

Локальное увеличение пула фосфатидилинозитолов может способствовать «заякориванию» FGD1 в участках клеточных мембран за счет высокой аффинности к ним имеющихся в его составе доменов (PH, PH2 и FYVE). Описанный механизм предположительно определяет повышенную концентрацию FGD1 на мембранах аппарата Гольджи и эндосомальной системы через PH и FYVE домены. Внутриклеточная локализация белка FGD1, может также регулироваться через его N-терминальный участок, что обеспечивает

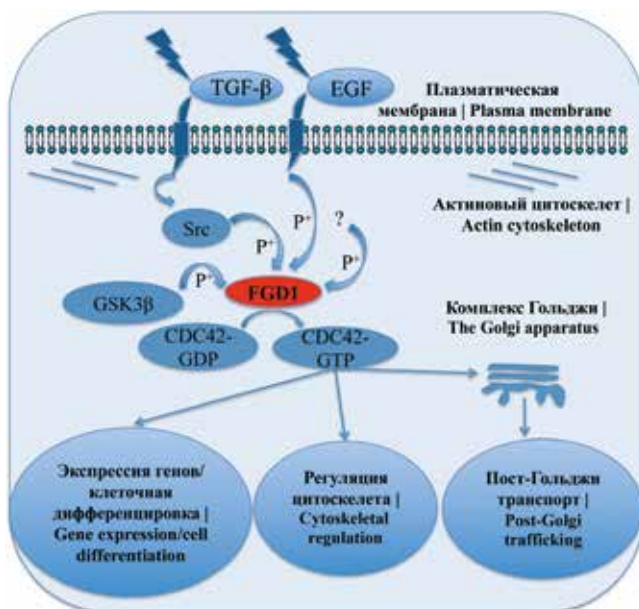


Рис. 2. Механизмы регуляции белка FGD1 и активируемые им внутриклеточные сигнальные пути
TGF-β – трансформирующий фактор роста β,
EGF – эпидермальный фактор роста, Src – несвязанная с клеточным рецептором тирозинкиназа, FGD1 – белок фациогенитальной дисплазии 1, CDC42 – гомолог белка цикла клеточного деления 42, GSK3β – гликогенсинтетазная киназа 3

Fig. 2. FGD1 protein signaling and function
TGF-β – transforming growth factor β, EGF – epidermal growth factor, Src – non-receptor tyrosine kinase, FGD1 – faciogenital dysplasia 1 protein, CDC42 – cell division control protein 42 homolog, GSK3β – glycogen synthase kinase 3 beta

его накопление на структурах актинового цитоскелета и мембранах комплекса Гольджи. Нельзя исключить, что другие эффекторы белка FGD1, такие как кортактин (кортикальный актин-связывающий белок) и mAbp1, через PRD домен могут определять его ассоциацию с актиновым цитоскелетом [28].

Убиквитин-зависимый протеолиз представляет собой один из универсальных механизмов, играющих ведущую роль в регуляции клеточных процессов и утилизации белков. Проведенное исследование [29] показало, что деградация белка FGD1 происходит путем его двойного фосфорилирования в участке DS²⁸³GIDS²⁸⁷ между PRD и DH доменами в положении аминокислоты серин (S²⁸³ и S²⁸⁷). Установлено, что фосфорилирование FGD1 опосредуется гликогенсинтазной киназой (GSK3β), что обеспечивает распознавание этого участка цитозольной специфической E3 лигазой SCF^{FWDI/β-TICP} с последующей протеолитической деградацией FGD1 [29]. Замещение серина в участках FGD1 S²⁸³ и S²⁸⁷ на нефосфорилируемый аланин (FGD1(SA) мутант) не только приводит к существенному увеличению количества внутриклеточного белка FGD1, но и вызывает выраженные биологические эффекты, обусловленные избыточной активностью его основного

эффектора CDC42, с формированием множества выростов на плазматической мембране (филоподий) [29]. Интересно также то, что субстратом киназы GSK3β являются и другие белки FGD1 зависимого сигнального пути, например MLK3 (MAP3K mixed-lineage kinase 3) и JNK (c-Jun N-terminal kinase), которые вовлечены в регуляцию экспрессии генов, апоптоз, клеточную пролиферацию и дифференцировку остеобластов. Исследования A.Adachi et al. впервые показали существенное накопление GSK3β киназы на трансчасти комплекса Гольджи в культивированных клетках линии HeLa [30]. Нельзя исключить, что оба белка, GSK3β и FGD1, могут функционировать в сходных экспортных субдоменах аппарата Гольджи, обеспечивая тем самым совместную координацию направленного пост-Гольджи транспорта секреторных белков (коллагена I типа). При этом нарушение трансляции гена *GSK3β* ускоряет транспорт секреторных белков от эндоплазматического ретикула до плазматической мембраны. Располагаясь на трансчасти комплекса Гольджи, *GSK3β* потенциально может контролировать динамику секреторного процесса и действовать как биологический регулятор, определяя интенсивность сигнала и степень активности белков секреторного аппарата через регуляцию определенных участков эффекторных белков, например FGD1. Предложенный механизм регуляции активности белка FGD1 *GSK3β*-зависимым способом непосредственно координируется через его основной эффектор CDC42, что создает сигнальный каскад, работающий по принципу обратной связи [29, 31].

Таким образом, структурная организация белка FGD1 обеспечивает его накопление в определенных клеточных компартментах и устанавливает его биологическую роль в регуляции внутриклеточных процессов, включая транспорт секреторных белков, организацию цитоскелета, клеточную поляризацию, эндоцитоз и экспрессию генов. Регуляция внутриклеточной активности белка FGD1 может осуществляться несколькими независимыми сигнальными механизмами, что, по-видимому, обеспечивает его пространственную и временную активность в различных клеточных структурах, направленных на обеспечение специализированных функций.

Патогенез синдрома Аарскога–Скотта

Механизм патогенеза АСС до сих пор остается неизвестным. Тем не менее проведенные исследования с применением методов клеточной биологии показали возможную роль FGD1 в регуляции факторов транскрипции, отвечающих за клеточную пролиферацию и дифференцировку остеобластов [22]. Белок FGD1 может контролировать несколько сигнальных путей. После конверсии в активную форму CDC42 через свои эффекторы, в частности MLK3 (MAP3K mixed-lineage kinase 3), ERK1/2 и p38 регулирует дифференцировку остеобластов. Интересно, что мыши с генотипом

MLK3^{-/-} характеризуются снижением костной массы, нарушением минерализации костной ткани и множественными аномалиями зубов. Было убедительно показано [32], что экспрессия мутантных белков FGD1, выделенных из костной ткани пациентов с АСС, приводит к нарушению активации MLK3 и снижает активность фактора транскрипции RUNX2, регулирующего дифференцировку остеобластов. При этом JNK не участвует в FGD1-зависимом механизме дифференцировки остеобластов.

Нарушение регуляторной функции FGD1 приводит к замедлению пост-Гольджи транспорта секреторных белков, в частности проколлагена I типа, являющегося основным белком костного матрикса, что может быть также ключом к пониманию комплексного механизма патогенеза АСС (рис. 2) [33].

Тактика при синдроме Аарскога–Скотта

В настоящее время алгоритм патогенетического лечения АСС не разработан. Исследования показали, что концентрация гормонов роста в крови страдающих им находится в пределах допустимых значений или незначительно ниже нормы, поэтому использование гормональной терапии малоэффективно [12, 34]. При назначении группе из пяти пациентов с генетически подтвержденным диагнозом «синдром Аарскога–Скотта» рекомбинантного гормона роста отмечена небольшая коррекция ростового показателя [35]. Тем не менее убедительные доказательства о выраженном терапевтическом эффекте гормона роста в доступной литературе отсутствуют. Лечение пациентов с АСС осуществляется по клиническим рекомендациям, в соответствии с которыми проводится косметическая коррекция дефектов челюстно-лицевого аппарата, зубов и мягких тканей [34, 36–38]. Прогноз для жизни и работы у пациентов с АСС благоприятный и зависит от выраженности фенотипических проявлений и умственной отсталости.

Заключение

Клиническая картина синдрома Аарскога–Скотта разнообразна и характеризуется преимущественно структурно-функциональными нарушениями формирования костной ткани длинных трубчатых и плоских костей, обусловленными мутацией гена *FGD1*. Изучение механизма патогенеза синдрома Аарскога–Скотта и разработка на его основе медикаментозной таргетной терапии, направленной на коррекцию аномалий развития костей, представляет собой перспективное научное направление и, возможно, определит значение белка FGD1 в регенерации костной ткани после переломов, оперативных вмешательств и прогрессировании злокачественных опухолей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Aarskog D. A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. *J Pediatr.* 1970;77(5):856–61. DOI: 10.1016/s0022-3476(70)80247-5.
2. Scott CI. Unusual facies, joint hypermobility, genital anomaly and short stature: a new dysmorphic syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971;7(6):240–6. PMID: 5173168.
3. Orrico A, Galli L, Obregon MG, de Castro Perez MF, Falciani M, Sorrentino V. Unusually severe expression of craniofacial features in Aarskog-Skott syndrome due to a novel truncating mutation of the *FGD1* gene. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(1):58–63. DOI: 10.1002/ajmg.a.31562.
4. Orrico A, Galli L, Buoni S, Hayek G, Luchetti A, Lorenzini S et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and variable clinical expression of Aarskog-Skott syndrome due to a novel *FGD1* gene mutation (R408Q). *Am J Med Genet A.* 2005;135(1):99–102. DOI: 10.1002/ajmg.a.30700.
5. Orrico A, Galli L, Cavaliere ML, Caravelli L, Fryns JP, Cru-shell E et al. Phenotypic and molecular characterisation of the Aarskog-Skott syndrome: a survey of the clinical variability in light of *FGD1* mutation analysis in 46 patients. *Eur J Hum Gen.* 2004;12(1):16–23. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201081.
6. Orrico A, Galli L, Clayton-Smith J, Fryns JP. Clinical utility gene card for: Aarskog-Skott syndrome (faciogenital dysplasia). *Eur J Hum Genet.* 2011;19(11). DOI: 10.1038/ejhg.2011.108.
7. Orrico A, Galli L, Clayton-Smith J, Fryns JP. Clinical utility gene card for: Aarskog-Skott syndrome (faciogenital dysplasia) – update 2015. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(4). DOI: 10.1038/ejhg.2014.178.
8. Zanetti Drumond V, Sousa Salgado L, Sousa Salgado C, Oliveira VAL, de Assis EM, Campos Ribeiro M et al. The prevalence of clinical features in patients with Aarskog-Skott syndrome and assessment of genotype-phenotype correlation: a systematic review. *Genet Res (Camb).* 2021;2021:6652957. DOI: 10.1155/2021/6652957.
9. Orrico A, Galli L, Faivre L, Clayton-Smith J, Azzarello-Burri SM, Hertz JM et al. Aarskog-Skott syndrome: clinical update and report of nine novel mutations of the *FGD1* gene. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(2):313–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.33199.
10. Bae GY, Kim MS, Kim JY, Jang JH, Lee SM, Cho SY et al. The first Korean family with Aarskog-Skott syndrome harboring a novel mutation in *FGD1* diagnosed via targeted gene panel sequencing. *Ann Clin Lab Sci.* 2020;50(5):691–8. PMID: 33067218.
11. Orrico A, Galli L, Falciani M, Bracci M, Cavaliere ML, Rinaldi MM et al. A mutation in pleckstrin homology (PH) domain of the *FGD1* gene in an Italian family with faciogenital dysplasia (Aarskog-Skott syndrome). *FEBS Lett.* 2000;478(3):216–20. DOI: 10.1016/s0014-5793(00)01857-3.
12. Jeanne M, Ronce N, Remizé S, Arpin S, Baujat G, Breton S et al. Aarskog-Skott syndrome: a clinical study based on a large series of 111 male patients with a pathogenic variant in *FGD1* and management recommendations. *J Med Genet.* 2025;64(2):258–67. DOI: 10.1136/jmg-2022-108868.
13. Bottani A, Orrico A, Galli L, Karam O, Haenggeli CA, Ferey S et al. Unilateral focal polymicrogyria in a patient with classical Aarskog-Skott syndrome due to a novel missense mutation in an

- evolutionary conserved RhoGEF domain of the faciogenital dysplasia gene *FGD1*. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(19):2334–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.31733.
14. Xu M, Qi M, Zhou H, Yong J, Qiu H, Cong P et al. Familial syndrome resembling Aarskog syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(8):2017–22. DOI: 10.1002/ajmg.a.33487.
 15. Aly I, Chapman JR, Oskouian RJ, Loukas M, Tubbs RS. Lumbar ribs: a comprehensive review. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(5):781–5. DOI: 10.1007/s00381-015-2904-2.
 16. Jones KL, Robinson LK, Bakhireva LN, Marintcheva G, Storojev V, Strahova A et al. Accuracy of the diagnosis of physical features of alcohol syndrome by pediatricians after specialized training. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1734–8. DOI: 10.1542/peds.2006-1037.
 17. Pasteris NG, Cadle A, Logie LJ, Posterous ME, Schwartz CE, Stevenson RE et al. Isolation and characterization of the faciogenital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome) gene: a putative Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor. *Cell*. 1994;79(4):669–78. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90552-5.
 18. Pasteris NG, Buckler J, Cadle AB, Gorski JL. Genomic organization of the faciogenital dysplasia (*FGD1*; Aarskog syndrome) gene. *Genomics*. 1997;43(3):390–4. DOI: 10.1006/geno.1997.4837.
 19. Estrada L, Caron E, Gorski JL. *Fgd1*, the CDC42 guanine nucleotide exchange factor responsible for faciogenital dysplasia, is localized to the subcortical actin cytoskeleton and Golgi membrane. *Hum Mol Genet*. 2001;10(5):485–95. DOI: 10.1093/hmg/10.5.485.
 20. Genot E, Daubon T, Sorrentino V, Buccione R. *FGD1* as a central regulator of extracellular matrix remodelling—lessons from faciogenital dysplasia. *J Cell Sci*. 2012;125(Pt 14):3265–70. DOI: 10.1242/jcs.093419.
 21. Zheng Y, Fischer DJ, Santos MF, Tigyi G, Pasteris NG, Gorski JL et al. The faciogenital dysplasia gene product *FGD1* functions as a Cdc42Hs-specific guanine-nucleotide exchange factor. *J Biol Chem*. 1996;271(52):33169–72. DOI: 10.1074/jbc.271.52.33169.
 22. Gao L, Gorski JL, Chen CS. The Cdc42 guanine nucleotide exchange factor *FGD1* regulates osteogenesis in human mesenchymal stem cells. *AJ Pathol*. 2011;178(3):969–74. DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.11.051.
 23. Gorski JL, Estrada L, Hu C, Liu Z. Skeletal-specific expression of *Fgd1* during bone formation and skeletal defects in faciogenital dysplasia (FGDY; Aarskog Syndrome). *Dev Dyn*. 2000;218(4):573–86. DOI: 10.1002/1097-0177(2000)9999:9999::AID-DVDY1015>3.0.CO;2-F.
 24. Mionnet C, Bogliolo S, Arkowitz RA. Oligomerization regulates the localization of CDC24, the CDC42 activator in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem*. 2008;283(25):17515–30. DOI: 10.1074/jbc.M800305200.
 25. Miyamoto Y, Yamauchi J, Itoh H. Src kinase regulates the activation of a novel FGD-1-related Cdc42 guanine nucleotide exchange factor in the signaling pathway from the endothelin A receptor to JNK. *J Biol Chem*. 2003;278(32):29890–900. DOI: 10.1074/jbc.M301559200.
 26. Daubon T, Buccione R, Genot E. The Aarskog-Scott syndrome protein *Fgd1* regulates podosome formation and extracellular matrix remodeling in transforming growth factor β -stimulated aortic endothelial cells. *Mol Cell Biol*. 2011;31(22):4430–41. DOI: 10.1128/MCB.05474-11.
 27. Gianotta M, Ruggiero C, Grossi M, Cancino J, Capitani M, Pulvirenti T et al. The KDEL receptor couples to Gαq/11 to activate Src kinases and regulate transport through the Golgi. *EMBO J*. 2012;31(13):2869–81. DOI: 10.1038/emboj.2012.134.
 28. Hou P, Estrada L, Kinley AW, Parsons JT, Vojtek AB, Gorski JL. *Fgd1*, the Cdc42 GEF responsible for Faciogenital Dysplasia, directly interacts with cortactin and mAbp1 to modulate cell shape. *Hum Mol Genet*. 2003;12(16):1981–93. DOI: 10.1093/hmg/ddg209.
 29. Hayakawa M, Kitagawa H, Miyazawa K, Kitagawa M, Kikugawa K. The FWD1/β-Tr CP-mediated degradation pathway establishes a “turning off switch” of a Cdc42 guanine nucleotide exchange factor, *FGD1*. *Genes Cells*. 2005;10(3):241–51. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2005.00834.x.
 30. Adachi A, Kano F, Tsuboi T, Fujita M, Maeda Y, Murata M. Golgi-associated GSK3β regulates the sorting process of post-Golgi membrane trafficking. *J Cell Sci*. 2010;123(Pt 19):3215–25. DOI: 10.1242/jcs.063941.
 31. Etienne-Manneville S, Hall A. CDC42 regulates GSK-3β and adenomatous polyposis coli to control cell polarity. *Nature*. 2003;421(6924):753–6. DOI: 10.1038/nature01423.
 32. Zou W, Greenblatt MB, Shim JH, Kant S, Zhai B, Lotinun S et al. MLK3 regulates bone development downstream of the faciogenital dysplasia protein *FGD1* in mice. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4383–92. DOI: 10.1172/JCI59041.
 33. Egorov MV, Capestrano M, Vorontsova OA, Di Pentima A, Egorova AV, Mariggio S et al. Faciogenital dysplasia protein (*FGD1*) regulates export of cargo proteins from the Golgi complex via CDC42 activation. *Mol Biol Cell*. 2009;20(9):2413–27. DOI: 10.1091/mbc.e08-11-1136.
 34. Назаренко Л.П. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Аарскога. Москва, 2015. 16 с. Доступно по адресу: <https://med-gen.ru/docs/recomend-aarskogo.pdf> (получено 25.10.2015).
 35. Li S, Tian A, Wen Y, Gu W, Li W, Qiao X et al. *FGD1*-related Aarskog-Scott syndrome: identification of four novel variations and a literature review of clinical and molecular aspects. *Eur J Pediatr*. 2024;183(5):2257–72. DOI: 10.1007/s00431-024-05484-9.
 36. Braiotta F, Paglia M, Mummolo S. Aarskog-Scott syndrome (AAS): a case report. *Eur J Paediatr Dent*. 2023;24(3):238–40. DOI: 10.23804/ejpd.2023.1953.
 37. Closs LQ, Tovo M, Dias C, Coradi DP, Vargas IA. Aarskog-Scott syndrome: a review and case report. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2012;5(3):209–12. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1168.
 38. Nouraei SM, Hasan A, Chaudhary MP, Dunning J. Aarskog syndrome with aortic root dilatation and sub-valvular aortic stenosis: surgical management. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005;4(1):47–8. DOI: 10.1510/icvts.2004.089672.

Информация об авторах

Михаил Вячеславович Егоров – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, врач-патологоанатом МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

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

Александр Владимирович Ильичев – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Author information

Mikhail V. Egorov – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Pathologist, Moscow Regional Research and Clinical Institute.
<https://orcid.org/0009-0006-6305-6871>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director in Anatomic Pathology, 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>

Alexander V. Ilyichev – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-4675-0766>

Характеристика тучных клеток в развитии фиброза миокарда у пациентов с гипертонической нефропатией

Т.М. Черданцева, В.В. Шеломенцев, М.С. Некрасова, А.Н. Кутищев

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

Резюме. *Введение.* Известно, что в развитии ремоделирования миокарда при многих сердечно-сосудистых заболеваниях важную роль играют тучные клетки, однако их вклад в формирование миокардиального фиброза при артериальной гипертензии, осложненной гипертонической нефропатией, остается мало изученным. Цель работы – исследовать морфофункциональные особенности тучных клеток в миокарде у пациентов с гипертонической нефропатией.

Материалы и методы. Проведен гистологический и морфометрический анализ образцов ткани миокарда, полученных в ходе аутопсии от пациентов с гипертонической нефропатией и без данной патологии. Изучению подлежали такие параметры как количество тучных клеток, их площадь и индекс дегрануляции. Дополнительно рассчитывалась площадь фиброза миокарда. Для оценки непараметрических показателей определяли медиану и интерквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для выявления корреляционной связи между различными признаками был использован метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. В миокарде пациентов с гипертонической нефропатией в сопоставлении с группой сравнения обнаружено увеличение количества тучных клеток, площади тучной клетки и индекса дегрануляции. Выявлена взаимосвязь между морфофункциональными параметрами тучных клеток и фиброзом миокарда.

Заключение. Обнаружено увеличение количества тучных клеток в 1,5 раза, их площади в 1,43 раза и индекса дегрануляции в 2 раза в миокарде пациентов с гипертонической нефропатией по сравнению с пациентами без данной патологии. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между площадью фиброза миокарда левого желудочка и количеством тучных клеток, индексом дегрануляции тучных клеток и площадью тучной клетки.

Ключевые слова: фиброз миокарда, гипертоническая нефропатия, тучная клетка

Для корреспонденции: Виктор Витальевич Шеломенцев. E-mail: shelvit94@gmail.com

Для цитирования: Черданцева Т.М., Шеломенцев В.В., Некрасова М.С., Кутищев А.Н. Характеристика тучных клеток в развитии фиброза миокарда у пациентов с гипертонической нефропатией. Клин. эксп. морфология. 2025;14(6):13–20. DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.13-20.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 27.06.2025. Получена после рецензирования 18.08.2025. Принята в печать 29.09.2025.

Characteristics of mast cells in the development of myocardial fibrosis in patients with hypertensive nephropathy

T.M. Cherdantseva, V.V. Shelomentsev, M.S. Nekrasova, A.N. Kutishchev

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract. *Introduction.* Mast cells are known to play an important role in the development of myocardial remodeling in many cardiovascular diseases, but their contribution to myocardial fibrosis in arterial hypertension complicated by hypertensive nephropathy remains poorly understood. The study aimed to investigate the morphological and functional features of mast cells in the myocardium of patients with hypertensive nephropathy.

Materials and methods. We performed histological and morphometric analysis of myocardial tissue samples obtained on autopsy from patients with and without hypertensive nephropathy. The parameters studied were the number of mast cells, their area, and degranulation index. Additionally, the area of myocardial fibrosis was calculated. To assess nonparametric measure, we calculated the median and interquartile range

(25th and 75th percentiles). The nonparametric Mann–Whitney U-test was employed to compare two independent samples. The Spearman rank correlation method was used to identify the correlation between different features.

Results. In the myocardium of patients with hypertensive nephropathy, an increase in the number of mast cells, mast cell area, and degranulation index was found compared to those in the control group. We detected association between the morphological and functional parameters of mast cells and myocardial fibrosis.

Conclusion. Patients with hypertensive nephropathy showed 1.5-fold higher mast cell numbers, a 1.43-fold larger mast cell area, and a 2-fold higher degranulation index in the myocardium compared to those in patients without this pathology. We found a direct correlation between the area of left ventricular myocardial fibrosis and the number of mast cells, the mast cell degranulation index, and the mast cell area.

Keywords: myocardial fibrosis, hypertensive nephropathy, mast cell

Corresponding author: Viktor V. Shelomentsev. E-mail: shelvit94@gmail.com

For citation: Cherdantseva T.M., Shelomentsev V.V., Nekrasova M.S., Kutishchev A.N. Characteristics of mast cells in the development of myocardial fibrosis in patients with hypertensive nephropathy. Clin. exp. morphology. 2025;14(6)13–20 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.13-20.

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

Received 27.06.2025. **Received in revised form** 18.08.2025. **Accepted** 29.09.2025.

Введение

Гипертоническая нефропатия – осложнение длительно существующей гипертонической болезни, ведущее к прогрессивному ухудшению функции почек и сопровождающееся перестройкой их структур [1]. Современные исследования подтверждают, что поражение почек является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт и хроническую сердечную недостаточность [2, 3].

Ранее нами было установлено, что при артериальной гипертензии, осложненной гипертонической нефропатией, в миокарде левого желудочка отмечается более выраженное разрастание соединительной ткани, чем при артериальной гипертензии без гипертонической нефропатии [4]. Тем не менее в настоящее время вопрос патогенеза развития миокардиального фиброза при гипертонической нефропатии остается не до конца изученным.

Один из возможных путей ремоделирования миокарда может осуществляться посредством активации тучных клеток. Согласно данным последних исследований, тучные клетки, локализирующиеся периваскулярно, при сердечно-сосудистой патологии выделяют провоспалительные цитокины (TGF- β , IL-6, TNF- α) и факторы роста (PDGF, FGF), стимулирующие пролиферацию фибробластов и отложение коллагена [5, 6]. Кроме того, показано, что тучные клетки способны синтезировать ренин, тем самым активируя локальную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [7, 8]. Ангиотензин II и альдостерон обладают выраженным профибротическим действием, способствуя ремоделированию миокарда и прогрессированию сердечной недостаточности [9].

Несмотря на обширные данные о роли тучных клеток в патогенезе хронической сердечной недостаточности [10], их вклад в развитие миокардиального

фиброза при артериальной гипертензии, осложненной гипертонической нефропатией, остается мало изученным. В доступной литературе отсутствуют работы, посвященные морфофункциональным изменениям тучных клеток в миокарде в конкретной клинической ситуации, что определяет необходимость дальнейших исследований.

Цель работы – изучить морфофункциональные особенности тучных клеток в миокарде у пациентов с гипертонической нефропатией.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (протокол № 1 от 04.09.2023).

В работу включены 168 образцов ткани миокарда левого желудочка, полученных во время аутопсии от пациентов, проходивших лечение и умерших в городской клинической больнице скорой медицинской помощи Рязани в 2023 году.

Группу сравнения составили 86 образцов, полученных от пациентов (возраст – 71,5 года (66; 79), мужчин – 41, женщин – 45) с установленным клиническим диагнозом «гипертоническая болезнь» без клинических и лабораторных признаков гипертонической нефропатии.

В основную группу вошли образцы, полученные от 82 пациентов (возраст – 74,5 года (66; 82), мужчин – 38, женщин – 44) с установленным при жизни клиническим диагнозом «гипертоническая болезнь» и имевших лабораторные признаки гипертонической нефропатии: снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м² по формуле CKD-EPI

(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и выявленная микроальбуминурия.

Критерием исключения являлось наличие у пациента в анамнезе инфаркта миокарда, миокардита, сахарного диабета, гломерулонефрита, пиелонефрита или опухоли почки.

Препараты подготавливали по стандартной методике. Для проведения обзорного гистологического исследования материал окрашивали гематоксилином и эозином, для детекции тканевых базофилов – толуидиновым синим для тучных клеток («БиоВитрум», Россия), для исследования соединительной ткани – по методу ван Гизона. В дальнейшем препараты изучали и фотографировали с помощью микроскопа Leica DM 2000 (Leica Microsystems, Германия) со встроенной камерой Nikon DS-1000 (Nikon Corporation, Япония).

Все случаи были разделены на три группы согласно предложенной В.Е. Милуковым и Т.С. Жариковой (2015) возрастной периодизации для пациентов кардиологического профиля: 46–60 лет, 61–69 лет, 70 лет и старше [11] (табл. 1).

Далее проводилось морфометрическое исследование: в 10 последовательных полях зрения в миокарде левого желудочка при $\times 200$ (общая площадь исследованных полей зрения – 5,66 мм²) подсчитывали количество тучных клеток с пересчетом на 1 мм². Затем вычисляли среднюю площадь тучной клетки (мкм²). Для характеристики активности тучных клеток рассчитывался коэффициент дегрануляции, равный N/n , где N – число дегранулировавшихся форм, а n – количество всех тканевых базофилов [12]. Дополнительно была проведена морфометрия площади фиброза миокарда в пяти последова-

тельных полях зрения каждого препарата при $\times 100$ (общая площадь исследованных полей зрения – 5,66 мм²). Морфометрическое исследование выполняли с использованием программ «ВидеоТест-Морфология» 5.0 («ВидеоТест», Россия) и ImageJ (NIH, США).

Статистическое исследование осуществляли с помощью программы Excel 2016 (Microsoft, США). Характер распределения данных оценивали, применяя критерий Колмогорова–Смирнова. Для оценки непараметрических показателей определяли медиану и интерквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для выявления корреляционной связи между различными признаками был применен метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

По результатам обзорного гистологического исследования ткани миокарда левого желудочка выявлено, что во всех препаратах кардиомиоциты находились в состоянии гипертрофии с одновременным увеличением и гиперхромией их ядер. Перинуклеарно в некоторых кардиомиоцитах расположены зерна липофусцина. В обеих группах отмечалось увеличение объема соединительной ткани как между кардиомиоцитами, так и периваскулярно. Однако по результатам морфометрического исследования достоверно установлено, что площадь фиброза миокарда в исследуемой группе была больше, чем в группе сравнения ($p=0,00712$) (рис. 1, табл. 2).

Таблица 1 | Table 1

Число случаев в разных возрастных периодах | Number of cases by age group

Возрастной период, лет Age, years	Число случаев в группе сравнения Number of cases in the control group	Число случаев в основной группе Number of cases in the study group
46–60	15	11
61–69	31	23
≥ 70	40	48
Все возрасты All ages	86	82

Таблица 2 | Table 2

Площадь фиброза миокарда левого желудочка | Area of fibrosis of the left ventricular myocardium

Параметр Parameter	Возраст, лет Age, years	Группа сравнения Control group, Me (Q1; Q3)	Основная группа Study group, Me (Q1; Q3)	p
Площадь фиброза миокарда, % Myocardial fibrosis area, %	46–60	18,6 (16,8; 20,1)	24,7 (22,6; 27,0)	0,00017
	61–69	17,8 (15,0; 22,7)	25,8 (23,2; 34,9)	0,00024
	≥ 70	21,5 (16,5; 24,6)	27,3 (22,5; 32,1)	0,01304
	Все возрасты All ages	20,6 (15,9; 23,9)	27,03 (21,8; 32,8)	0,00712

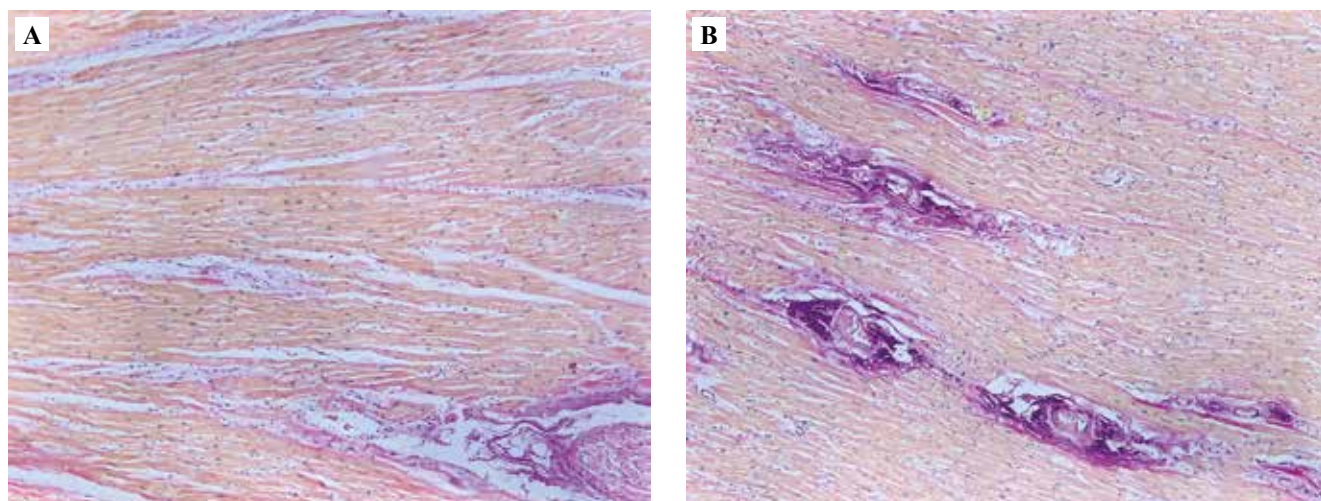


Рис. 1. Миокард левого желудочка.

А – группа сравнения, В – основная группа. Окраска по ван Гизону, $\times 100$

Fig. 1. The left ventricular myocardium.

А – control group, В – study group. Van Gieson's staining, $\times 100$

В группе сравнения тканевые базофилы миокарда локализовались преимущественно вокруг венозного русла и имели округлую форму (площадь тучной клетки – $52,17 \text{ мкм}^2$ [48,51; 59,10]), единичные клетки находились в состоянии дегрануляции (индекс дегрануляции – $0,16$ [0,14; 0,21]) (рис. 2).

В основной группе тучные клетки располагались небольшими группами как вокруг венул, так и в межмышечной соединительной ткани. Наблюдалось изменение формы мастоцитов, которая была преимущественно вытянутой (площадь тучной клетки – $74,64 \text{ мкм}^2$ [72,08; 89,98]); внутри большинства клеток отчетливо визуализировались базофильно окрашенные гранулы. Большее количество тканевых базофилов находилось в состоянии дегрануляции (индекс дегрануляции – $0,27$ [0,24; 0,35]) (рис. 3, табл. 3).

По результатам проведенного корреляционного анализа была обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы между площадью интерстициальной соединительной ткани миокарда левого желудочка и количеством тучных клеток (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r_s = 0,56$, $p < 0,05$), индексом дегрануляции тучных клеток ($r_s = 0,54$, $p < 0,05$), площадью тучной клетки ($r_s = 0,70$, $p < 0,05$) (табл. 4).

Обсуждение

Тучные клетки миокарда играют ключевую роль в процессах воспаления, ремоделирования тканей и фиброгенеза. Их активация может являться одним из ведущих механизмов, обуславливающих развитие фиброза миокарда у пациентов с поражением почек при гипертонической болезни.

Проведенное обзорное гистологическое исследование показало, что во всех образцах были обнаружены

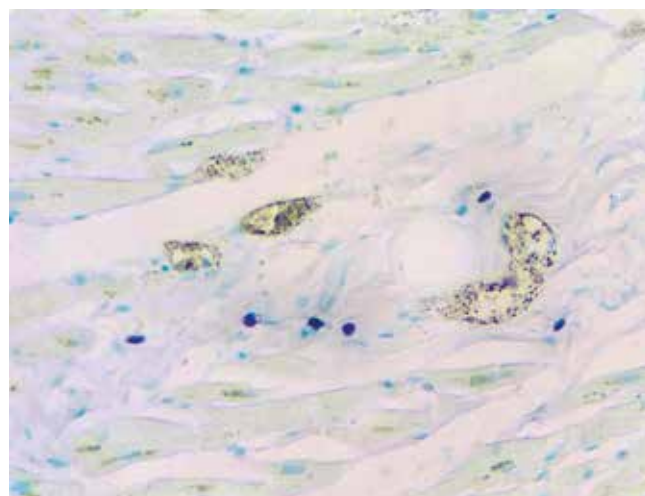


Рис. 2. Миокард левого желудочка, группа сравнения.

Тучные клетки округлой формы, располагаются небольшими группами в периваскулярной соединительной ткани. Окраска толуидиновым синим для тучных клеток, $\times 400$

Fig. 2. The left ventricular myocardium, control group.

Mast cells are rounded, located in small groups in the perivascular connective tissue. Toluidine blue staining for mast cells, $\times 400$

гипертрофия кардиомиоцитов и разрастание соединительной ткани. Это может быть связано с наличием у всех пациентов артериальной гипертензии. Подобная картина наблюдается и в более ранних работах, посвященных анализу миокарда пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и ожирением [13, 14].

В нашем исследовании показано, что у пациентов с гипертонической нефропатией фиксируется увели-

Таблица 3 | Table 3

Морфометрические показатели тучных клеток миокарда левого желудочка | Morphometric indices of mast cells of the left ventricular myocardium

Параметр Parameter	Возраст, лет Age, years	Группа сравнения Control group, Me (Q1; Q3)	Основная группа Study group, Me (Q1; Q3)	p
Количество тучных клеток, шт./мм ² Number of mast cells per mm ²	46–60	3,97 (3,40; 4,28)	6,27 (6,05; 6,40)	0,00012
	61–69	4,85 (3,26; 5,30)	6,03 (5,54; 6,42)	0,00131
	≥70	4,19 (3,86; 4,46)	5,92 (5,38; 6,84)	0,00029
	Все возрасты All ages	4,19 (3,66; 4,79)	6,27 (5,83; 6,80)	0,00042
Площадь тучной клетки, мкм ² Mast cell area, μm ²	46–60	59,46 (47,61; 69,75)	72,86 (65,63; 73,75)	0,02995
	61–69	54,57 (44,62; 61,63)	77,13 (70,51; 81,93)	0,00428
	≥70	54,83 (50,59; 66,75)	86,89 (84,25; 96,20)	0,00011
	Все возрасты All ages	52,17 (48,51; 59,10)	74,64 (72,08; 89,98)	0,00053
Индекс дегрануляции тучных клеток Mast cell degranulation index	46–60	0,15 (0,12; 0,17)	0,32 (0,23; 0,35)	0,00013
	61–69	0,13 (0,11; 0,16)	0,30 (0,24; 0,35)	0,00009
	≥70	0,20 (0,17; 0,23)	0,34 (0,26; 0,42)	0,00027
	Все возрасты All ages	0,16 (0,12; 0,22)	0,32 (0,26; 0,36)	0,00071

Таблица 4 | Table 4

Результаты корреляционного анализа | Results of correlation analysis

Параметр Parameter	Площадь фиброза миокарда, % Myocardial fibrosis area, %			
	46–60 лет 46–60 years	61–69 лет 61–69 years	≥70 лет ≥70 years	Все возрасты All ages
Количество тучных клеток, шт./мм ² Number of mast cells per mm ²	r _s =0,4961 (p<0,001)	r _s =0,4534 (p<0,001)	r _s =0,8005 (p<0,001)	r _s =0,5605 (p<0,001)
Индекс дегрануляции тучных клеток Mast cell degranulation index	r _s =0,5967 (p<0,001)	r _s =0,7043 (p<0,001)	r _s =0,5185 (p<0,001)	(r _s =0,5421 (p<0,001)
Площадь тучной клетки, мкм ² Mast cell area, μm ²	r _s =0,7414 (p<0,001)	r _s =0,7288 (p<0,001)	r _s =0,7752 (p<0,001)	r _s =0,6979 (p<0,001)

чение количества тучных клеток в миокарде, повышение индекса дегрануляции и увеличение их размера. Данные изменения, как пишут V. Fowlkes et al., могут быть обусловлены перерастяжением миокарда вследствие перегрузки сердца объемом [15]. Так, в их работе показано, что растяжение соединительнотканного матрикса приводит к активации RGD-зависимых (RGD, аргинилглициласпарагиновая кислота) интегринов на поверхности мастоцитов и увеличению их дегрануляции более чем в 2 раза. Кроме того, известно, что при развитии хронической болезни почек в крови у пациентов происходит повышение концентрации индоксил суль-

фата, играющего важную роль в развитии ремоделирования миокарда [16]. Накопление индоксил сульфата способно вызывать развитие локального оксидативного стресса в тканях путем активации никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксигеназы с образованием конечных продуктов в виде супероксидного анион-радикала и гидропероксильного радикала [17]. В свою очередь, активные формы кислорода приводят к началу процесса неиммунной активации тучных клеток и выделения ими медиаторов (гистамина, серотонина, серглицина и др.) и протеаз (триптазы, химазы, карбоксипептидазы A3), способных запускать процесс фиброгенеза

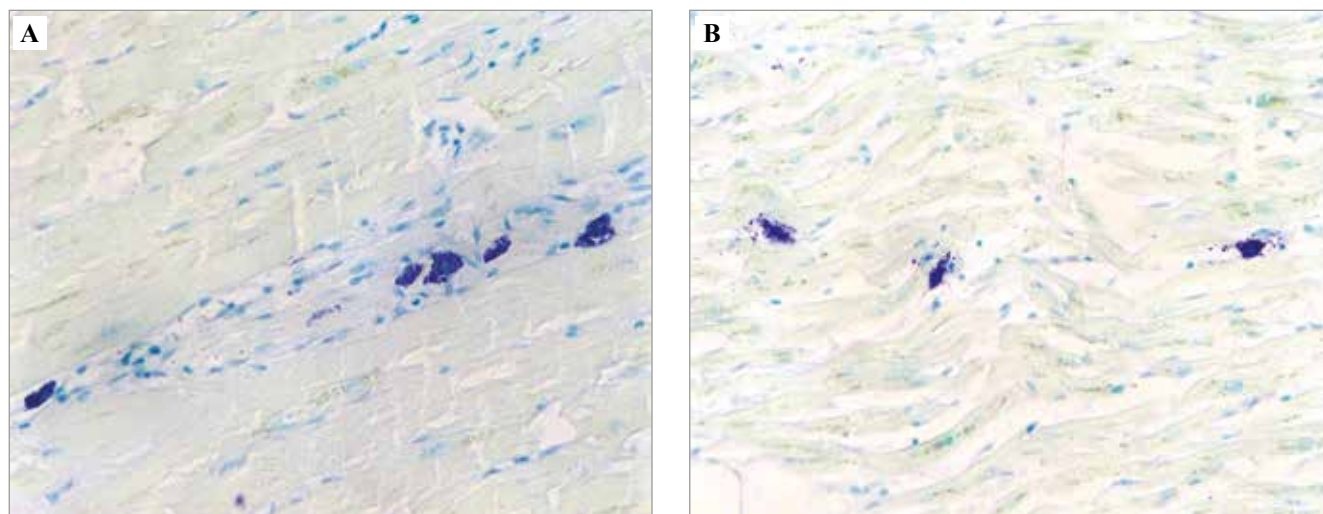


Рис. 3. Миокард левого желудочка, основная группа.

А – тучные клетки вытянутые, неправильной формы, располагаются группами во вновь образованной соединительной ткани между кардиомиоцитами, В – дегранулирующие клетки. Окраска толудиновым синим для тучных клеток, $\times 400$

Fig. 3. The left ventricular myocardium, study group.

A – elongated mast cells, irregular in shape, located in groups in the newly formed connective tissue between cardiomyocytes, B – degranulating cells. Toluidine blue staining for mast cells, $\times 400$

и перестройки соединительнотканного внеклеточного матрикса [18, 19].

Полученные нами данные о наличии прямой корреляции между количеством тучных клеток, их размером и функциональной активностью с одной стороны и площадью интерстициальной соединительной ткани с другой стороны согласуются с многочисленными работами ученых, исследовавших тканевые базофилы. В исследовании Н.А. Щудло и соавт. (2023), посвященном роли тучных клеток в прогрессировании контрактуры Дюпюитриена, было установлено, что у пациентов с тяжелыми формами болезни и выраженным разрастанием соединительной ткани в полости сустава численная плотность, площадь и индекс дегрануляции мастоцитов значительно повышены по сравнению с аналогичными параметрами группы пациентов с 1–2-й степенью контрактуры [20]. Также ранее была доказана роль тканевых базофилов в формировании фиброза печени, почек и легких. Так, R. Weiskirchen et al. [21] приводят данные о значительном повышении количества мастоцитов в соединительной ткани печени при ее повреждении, а С. Overed-Sayer et al. исследуют роль тучных клеток в формировании идиопатического легочного фиброза [22].

В доступной литературе имеются немногочисленные работы, свидетельствующие об уменьшении выраженности фиброза при применении стабилизаторов мембран тучных клеток. Ранее в исследовании S.A. Summers et al. было показано снижение активности тучных клеток и уменьшение выраженности фиброза в почках при применении одного из препаратов данной группы (кромогликата натрия) в эксперименте на мышцах [23]. Подобный эффект отмечен и в исследова-

нии P.S. Schneider et al., применивших кетотифен для лечения посттравматической контрактуры сустава [24]. Таким образом, исследование влияния стабилизаторов мембран тучных клеток на тканевые базофилы и выраженность развивающегося фиброза миокарда у пациентов с хронической почечной патологией может являться перспективным направлением для дальнейшей работы.

Заключение

Обнаружено увеличение количества тучных клеток в 1,5 раза, их площади в 1,43 раза и индекса дегрануляции в 2 раза в миокарде пациентов с гипертонической нефропатией по сравнению с пациентами без данной патологии. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между площадью фиброза миокарда левого желудочка и количеством тучных клеток ($r_s=0,56$), индексом дегрануляции тучных клеток ($r_s=0,54$) и площадью тучной клетки ($r_s=0,70$).

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Т.М. Черданцева, В.В. Шеломенцев.

Сбор и обработка материала – В.В. Шеломенцев, М.С. Некрасова, А.Н. Кутищев.

Написание текста – В.В. Шеломенцев, М.С. Некрасова.

Редактирование – Т.М. Черданцева.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – Т.М. Cherdantseva, V.V. Shelomentsev.

Collected the data and performed the analysis – V.V. Shelomentsev, M.S. Nekrasova, A.N. Kutishchev.

Wrote the paper – V.V. Shelomentsev, M.S. Nekrasova.

Edited the manuscript – Т.М. Cherdantseva.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Осипова Е.В., Осипова Е.А., Мельникова Л.В. Значение современных методов диагностики в раннем выявлении гипертонической нефропатии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):87–92. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-2882.
Osipova EV, Osipova EA, Melnikova LV. Significance of modern diagnostic methods in the early diagnosis of hypertensive nephropathy. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(1):87–92 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-2882.
- Griffin KA. Hypertensive kidney injury and the progression of chronic kidney disease. Hypertension. 2017;70(4):687–94. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08314.
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. Lancet. 2017;389(10075):1238–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
- Шеломенцев В.В., Черданцева Т.М., Некрасова М.С. Некоторые аспекты морфологии миокарда при артериальной гипертензии, осложненной гипертонической нефропатией. Тверской медицинский журнал. 2024;6:166–168. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=77936907> (получено 25.06.2025).
Shelomentsev VV, Cherdantseva TM, Nekrasova MS. Some aspects of myocardial morphology in arterial hypertension complicated by hypertensive nephropathy. Tver Medical Journal. 2024;6:166–168 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=77936907> (accessed 25.06.2025).
- Осипова О.А., Плаксина К.Г., Комисов А.А., Годлевская О.А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». 2015;22(219):18–25. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25372867> (получено 25.06.2025).
Osipova OA, Plaxina KG, Komisov AA, Godlevskaya OA. The pathogenetic mechanisms of participation of myocardial extracellular matrix remodeling of the heart in patients with chronic heart failure. Belgorod State University Scientific Bulletin. Series “Medicine. Pharmacy”. 2015;22(219):18–25 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25372867> (accessed 25.06.2025).
- Levick SP, Widiapradja A. Mast cells: key contributors to cardiac fibrosis. Int J Mol Sci. 2018;19(1):231. DOI: 10.3390/ijms19010231.
- Ягудин Т.А., Ишметов В.Ш., Плечев В.В., Павлов В.Н., Хонг-Ю Л. Актуальные аспекты в механизмах активации тучных клеток при ишемическом и реперфузионном повреждении. Молекулярная медицина. 2019;17(6):13–20. DOI: 10.29296/24999490-2019-06-03.
Yagudin TA, Ishmetov VSh, Plechev VV, Pavlov VN, Hong-Yu L. Relevant aspects of the activation of mast cells mechanisms in ischemic and reperfusion injury. Molekulyarnaya medicina = Molecular medicine. 2019;17(6):13–20 (In Russ.). DOI: 10.29296/24999490-2019-06-03.
- Nascimento CR, Andrade D, Carvalho-Pinto CE, Serra RR, Vellasco L, Brasil G et al. Mast cell coupling to the kallikrein-kinin system fuels intracardiac parasitism and worsens heart pathology in experimental Chagas disease. Front Immunol. 2017;8:840. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00840.
- Закирова Н.Э., Низамова Д.Ф., Закирова А.Н., Николаева И.Е. Влияние альдостерона на ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Медицинский вестник Башкортостана. 2021;16(1):5–11. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46340213> (получено 25.06.2025).
Zakirova NE, Nizamova DF, Zakirova AN, Nikolaeva IE. Effect of aldosterone on myocardial remodeling in patients with chronic heart failure of ischemic origin. Bashkortostan Medical Journal. 2021;16(1):5–11 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46340213> (accessed 25.06.2025).
- González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives. J Am Coll Cardiol. 2018;71(15):1696–706. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.021.
- Милюков В.Е., Жарикова Т.С. Критерии формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях. Клиническая медицина. 2015;93(11):5–11. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25056500> (получено 25.06.2025).
Milyukov VE, Zharikova TS. Criteria for the formation of patients' age groups for medical research. Clinical medicine (Russian Journal). 2015;93(11):5–11 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25056500> (accessed 25.06.2025).
- Черданцева Т.М., Шеломенцев В.В., Некрасова М.С., Генчева В.А. Строение и функция тканевых базофилов в процессе регенерации термической ожоговой раны. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2025;13(1):75–84. DOI: 10.23888/HMJ202513175-84.
Cherdantseva TM, Shelomentsev VV, Nekrasova MS, Gencheva VA. Structure and function of tissue basophils in the process of regeneration of a thermal burn wound. Science of the Young (Eruditio Juvenium). 2025;13(1):75–84 (In Russ.). DOI: 10.23888/HMJ202513175-84.
- Черданцева Т.М., Соловьева А.В., Глуховец И.Б., Ческидов А.В., Шеломенцев В.В., Небышев И.Ю. Клинико-морфологический и морфометрический анализ межпредсердной перегородки у пациентов с ишемической болезнью сердца при ожирении. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2025;33(2):213–220. DOI: 10.17816/PAVLOVJ623453.
Cherdantseva TM, Solovyeva AV, Glukhovets IB, Cheskidov AV, Shelomentsev VV, Nebyaev IYu. Clinical, morphological and morphometric analysis of the interatrial septum in patients with ischemic heart disease and obesity. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2025;33(2):213–220 (In Russ.). DOI: 10.17816/PAVLOVJ623453.
- Урясьев О.М., Соловьева А.В., Ческидов А.В., Филимонова А.А., Никуфорова Е.А. Прогностическое значение карди-

- альных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2023;31(2):221–230. DOI: 10.17816/PAVLOVJ322796.
- Uryasyev OM, Solovyeva AV, Cheskidov AV, Filimonova AA, Nikiforova EA. Prognostic significance of cardiac fat deposits in patients with coronary heart disease. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2023;31(2):221–230 (In Russ.). DOI: 10.17816/PAVLOVJ322796.
15. Fowlkes V, Wilson CG, Carver W, Goldsmith EC. Mechanical loading promotes mast cell degranulation via RGD-integrin dependent pathways. J Biomech. 2013;46(4):788–95. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.11.014.
 16. Гасанов М.З., Коломыйцева М.Н., Батюшин М.М. Роль уремии и интоксикации в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с хронической болезнью почек 3А–5Д стадий. Архив внутренней медицины. 2021;11(5):370–379. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379.
 - Gasanov MZ, Kolomyitseva MN, Batyushin MM. The role of uremic intoxication in the development of cardiovascular remodeling in patients with chronic kidney disease stages 3a–5d. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021;11(5): 370–379 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379.
 17. Лукичев Б.Г., Подгаецкая О.Ю., Карунная А.В., Румянцев А.Ш. Индоксил сульфат при хронической болезни почек. Нефрология. 2014;18(1):25–32. DOI: 10.24884/1561-6274-2014-18-1-20-24.
 - Lukichev BG, Podgaetskaya OYu, Karunnaya AV, Rumyanchev AS. Indoxyl sulphate at chronic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg). 2014;18(1):25–32 (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2014-18-1-20-24.
 18. Кондашевская М.В. Гепарин тучных клеток – новые сведения о старом компоненте (обзор литературы). Вестник РАМН. 2021;76(2):149–158. DOI: 10.15690/vramn1284.
 - Kondashevskaya MV. Mast cells heparin – new information on the old component (review). Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(2):149–158 (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1284.
 19. Atiakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. Histochem Cell Biol. 2019;152(4):253–69. DOI: 10.1007/s00418-019-01803-6.
 20. Щудло Н.А., Ступина Т.А., Варсегова Т.Н., Останина Д.А. Роль тучных клеток в прогрессировании контрактуры Дюпюитрена. Гений ортопедии. 2023;29(3):265–269. DOI: 10.18019/1028-4427-2023-29-3-265-269.
 - Shchudlo NA, Stupina TA, Varsegova TN, Ostanina DA. The role of mast cells in the progression of Dupuytren's contracture. Genij Ortopedii = Orthopaedic Genius. 2023;29(3):265–269 (In Russ.). DOI: 10.18019/1028-4427-2023-29-3-265-269.
 21. Weiskirchen R, Meurer SK, Liedtke C, Huber M. Mast cells in liver fibrogenesis. Cells. 2019;8(11):1429. DOI: 10.3390/cells8111429.
 22. Overed-Sayer C, Rapley L, Mustelin T, Clarke DL. Are mast cells instrumental for fibrotic diseases? Front Pharmacol. 2014;4:174. DOI: 10.3389/fphar.2013.00174.
 23. Summers SA, Gan PY, Dewage L, Ma FT, Ooi JD, O'Sullivan KM et al. Mast cell activation and degranulation promotes renal fibrosis in experimental unilateral ureteric obstruction. Kidney Int. 2012;82(6):676–85. DOI: 10.1038/ki.2012.211.
 24. Schneider PS, Johal H, Befus AD, Salo PT, Hart DA, Hildebrand KA. The dose-response effect of the mast cell stabilizer ketotifen fumarate on posttraumatic joint contracture: an in vivo study in a rabbit model. JB JS Open Access. 2021;6(1):e20.00057. DOI: 10.2106/JBJS.OA.20.00057.

Информация об авторах

Татьяна Михайловна Черданцева – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Виктор Витальевич Шеломентев – ассистент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Марина Сергеевна Некрасова – ассистент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Андрей Николаевич Кутищев – студент 5-го курса лечебного факультета Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Author information

Tatiana M. Cherdantseva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Anatomic Pathology and Medical Genetics, Ryazan State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-7292-4996>

Viktor V. Shelomentsev – Assistant, Department of Histology, Anatomic Pathology and Medical Genetics, Ryazan State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-2617-8707>

Marina S. Nekrasova – Assistant, Department of Histology, Anatomic Pathology and Medical Genetics, Ryazan State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-8178-6014>

Andrey N. Kutishchev – 5th-year student of the Faculty of Medicine, Ryazan State Medical University.
<https://orcid.org/0009-0008-3940-8050>

© Виноградов А.В., Сазонов С.В., 2025

DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.21-28

УДК: 619:616-006.446.8

Морфологическая характеристика острого миелобластного лейкоза у взрослых с реаранжировками гена *KMT2A*

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

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

³ ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

Резюме. Введение. Одним из прогностически неблагоприятных подтипов острых миелоидных лейкозов является лейкоз с реаранжировками гена *KMT2A*. Характерной особенностью данного подтипа лейкозов считается высокая гетерогенность. Также перестройка гена *KMT2A* – генетическое событие, достаточное для развития лейкоза, что служит основой для разработки таргетных подходов к лечению. Цель исследования – охарактеризовать морфологические особенности острых миелоидных лейкозов с реаранжировками гена *KMT2A* у взрослых пациентов.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили аспираты костного мозга (n=121), полученные при толстоигольной биопсии грудины у взрослых пациентов с впервые выявленными острыми миелоидными лейкозами. В ходе работы применены цитологические, цитохимические, иммунофенотипические, цитогенетические и молекулярно-генетические методы. Детекция специфических для острых миелоидных лейкозов транскриптов химерных генов проведена при помощи полимеразной цепной реакции. Полученные результаты обработаны статистически.

Результаты. Частота острых миелоидных лейкозов с реаранжировками *KMT2A* в исследуемой группе равнялась 4,1%. Возраст пациентов составлял от 42 до 71 года, уровень лейкоцитов в периферической крови – от 1480 до 100 690 в 1 мкл, бластемия – от 0 до 96%, уровень бластов в костном мозге – от 26,8 до 93,8%, что подтверждает значительную гетерогенность *KMT2A*+ лейкозов. Молекулярно-генетические варианты мутаций включали три типа химерных транскриптов *KMT2A* с разными генами-партнерами и один неспецифицированный вариант. Несмотря на ограниченный объем выборки, была выявлена статистически достоверная кластеризация *KMT2A*+ острых миелоидных лейкозов с иммунофенотипом CD56+, NG2+, а также в подгруппе с минимальной дифференцировкой. Во всех случаях течение *KMT2A*-ассоциированных лейкозов завершилось летальным исходом в сроки, не превышающие 10 месяцев от начала заболевания.

Заключение. Таким образом, *KMT2A*+ острые миелоидные лейкозы у взрослых характеризуются неблагоприятным клиническим прогнозом, что обуславливает необходимость их дальнейшей дифференциации для разработки лечебных стратегий, учитывающих клеточное происхождение и генотип-фенотипические ассоциации на основе технологий молекулярного профилирования.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, морфологический вариант, ген *KMT2A*, реаранжировка

Для корреспонденции: Александр Владимирович Виноградов. E-mail: vinogradov-av@ya.ru

Для цитирования: Виноградов А.В., Сазонов С.В. Морфологическая характеристика острого миелобластного лейкоза у взрослых с реаранжировками гена *KMT2A*. Клини. эксп. морфология. 2025;14(6):21–28. DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.21-28.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 04.07.2025. Получена после рецензирования 18.07.2025. Принята в печать 29.09.2025.

Morphological characteristics of acute myeloblastic leukemia with *KMT2A* rearrangements in adults

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

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

³ Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia

Abstract. Introduction. One of the prognostically unfavorable subtypes of acute myeloid leukemia is leukemia with *KMT2A* rearrangements that is characterized by high heterogeneity. The *KMT2A* rearrangement is a genetic alternation sufficient for leukemogenesis. This paper aimed to characterize morphological features of acute myeloblastic leukemia with *KMT2A* rearrangements in adults.

Materials and methods. We examined 121 bone marrow samples obtained by sternal biopsy from adult patients (42–71 years) who were diagnosed with acute myeloblastic leukemia. Cytological, cytochemical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic methods were used. Polymerase chain reaction was employed to detect chimeric genes specific for acute myeloblastic leukemia. All results were analyzed statistically.

Results. The frequency of acute myeloblastic leukemia with *KMT2A* rearrangements was 4.1%. Peripheral blood leukocyte count ranged from 1,480 to 100,690/ μ l; blastemia from 0% to 96%; and the proportion of blasts in bone marrow from 26.8% to 93.8%, confirming the marked heterogeneity of *KMT2A*-positive leukemias. The molecular genetic profile included 3 types of chimeric *KMT2A* transcripts involving different partner genes and one unspecified variant detected by the FISH method. Despite the limited sample size, *KMT2A*-positive acute myeloblastic leukemia showed statistically significant clustering with CD56+ and NG2+ immunophenotypes and within the subgroup of acute myeloblastic leukemia with minimal differentiation. All cases of *KMT2A*-associated leukemia were fatal within 10 months of the onset.

Conclusion. *KMT2A*-positive acute myeloblastic leukemia in adult patients is characterized by unfavorable clinical prognosis, which necessitates its further differentiation in order to develop treatment strategies considering the origin and genotype-phenotypic associations identified by molecular profiling technologies.

Keywords: acute myeloblastic leukemia, morphological type, *KMT2A* gene, rearrangement

Corresponding author: Alexander A. Vinogradov. E-mail: vinogradov-av@ya.ru

For citation: Vinogradov A.V., Sazonov S.V. Morphological characteristics of acute myeloblastic leukemia with *KMT2A* rearrangements in adults. Clin. exp. morphology. 2025;14(6):21–28 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.21-28.

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

Received 04.07.2025. **Received in revised form** 18.07.2025. **Accepted** 29.09.2025.

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований системы крови, морфологически проявляющихся инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками (бластами), цитологически напоминающими незрелые кроветворные клетки, экспрессирующие на плазмолемме, в цитоплазме и ядре миелоидные антигены. В практическом здравоохранении дифференциальная диагностика лейкозов основана на оценке принадлежности лейкозных бластов к миелоидной или лимфоидной линии кроветворения при окрашивании мазков периферической крови и аспиратов костного мозга по Романовскому–Гимзе, а также использовании ряда дополнительных методов (цитохимические исследования аспиратов костного мозга, гистологические исследования трепанобиоптатов костного мозга и т.д.). В специализированных онкогематологических центрах для уточнения линейной принадлежности опухолей системы крови проводятся многоцветная проточная цитометрия с флуоресцентно мечеными моноклональными антителами к антигенам опухолевых клеток, а также различные иммуногистохимические исследования [1, 2].

С 2001 года Всемирной организацией здравоохранения в классификацию ОМЛ внедрены генетические критерии. В соответствии с этим варианты ОМЛ с рядом специфических генетических поломок отмечены в Международной классификации болезней 11-го пересмотра, внедрение которой в системе здравоохранения России было временно приостановлено, как отдельные нозологические единицы. В классификации

ВОЗ 2022 года выделены два основных типа: ОМЛ со специфическими генетическими аномалиями и ОМЛ по степени дифференцировки клеток. При этом по мере увеличения числа генетических подтипов число ОМЛ, определяемых дифференцировкой, сокращается. Таким образом, наряду с происхождением (фенотип клеток) и доминирующими клиническими признаками характеристика генетических аномалий лейкозных клеток становится одним из ключевых классификационных критериев ОМЛ [3].

Прогностически неблагоприятным подтипом лейкозов со специфическими генетическими аномалиями является ОМЛ с перестройками гена *KMT2A*, находящегося в локусе 11q23. Характерной особенностью данного подтипа служит, во-первых, внутренняя генетическая гетерогенность: в настоящее время молекулярно-генетическими методами охарактеризовано более 100 вариантов реаранжировок с участием *KMT2A*. Во-вторых, установлено, что перестройка гена *KMT2A* выступает генетическим событием, достаточным для развития лейкоза. Тем не менее в силу низкой частоты встречаемости морфологические аспекты ОМЛ у взрослых с мутациями *KMT2A* описаны недостаточно [4–6].

Цель исследования – охарактеризовать морфологические особенности ОМЛ с реаранжировками гена *KMT2A* у взрослых пациентов.

Материалы и методы

Работа является ретроспективным исследованием. Объектом анализа были аспираты костного мозга (n=121), полученные в ходе обследования взрослых

пациентов с впервые выявленным ОМЛ при толстоигольной биопсии грудины.

Изучение биоматериалов осуществлялось на базе специализированных лабораторий Свердловской областной клинической больницы № 1, Областной детской клинической больницы, Института медицинских клеточных технологий и Уральского государственного медицинского университета в 2020–2024 годах. Во всех случаях для интранозологической верификации выполнялись цитологические, цитохимические, иммунофенотипические, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования [3, 7]. Пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом, острым лейкозом со смешанным фенотипом, BCR-ABL+ хроническим миелолейкозом, JAK2+ хроническим миелопролиферативным заболеванием в стадии трансформации в острый лейкоз, бластной плазмцитоидной дендритно-клеточной опухолью из настоящего исследования были исключены.

На первом этапе проводился цитологический анализ с дифференциальным подсчетом не менее 500 клеток в мазках аспирата костного мозга, окрашенных по Романовскому–Гимзе. Цитохимические исследования проб включали постановку реакций на липиды и гликоген. Иммунофенотипирование клеток аспирата проводили цитофлуориметрическим методом для уточнения линейной принадлежности бластов с использованием многоцветного цитофлуориметра. Диагностическая панель включала набор антител к дифференцировочным, миелоидным и лимфоидным маркерам, конъюгированным с флуоресцентными красителями [2, 3].

Стандартное цитогенетическое исследование проводили после предварительного краткосрочного культивирования клеток костного мозга с последующей фиксацией и окрашиванием хромосом (G-banding). Хромосомные мутации описывали в соответствии с актуализированной версией международной системы цитогенетической номенклатуры (International System for Human Cytogenetic Nomenclature, 2020). В случаях неэффективности стандартного метода осуществляли флуоресцентную гибридизацию *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) с зондами на специфические для ОМЛ хромосомные аномалии [7–9]. Для FISH-детекции реаранжировок гена *KMT2A* использовали набор *KMT2A* (MLL) Gene Break Apart Probe Detection Kit (Wuhan HealthCare Biotechnology Co, Китай).

Молекулярно-генетическое исследование с целью выявления специфических для ОМЛ транскриптов проведено при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием специально подобранных олигонуклеотидных праймеров к химерным генам *BCR-ABL*, *CBFB-MYH11*, *DEK-NUP214*, *KMT2A-AFDN*, *KMT2A-ELL*, *KMT2A-MLLT3*, *PML-RARA*, *RUNX1-RUNX1T1*. Амплификация, детекция продуктов реакции и интерпретация результатов проводились с применением специализированного программного обеспечения [7–9].

Все этапы работы соответствовали законодательству Российской Федерации и нормативным документам исследовательских организаций и были одобрены локальным этическим комитетом Института медицинских клеточных технологий (протокол заседания № 2/15 от 17.07.2015).

Клинические сведения были внесены в программу базы данных. Информация о них использовалась для сравнения определенных подгрупп. Анализ распределения проводился онлайн с помощью программных средств веб-сайта www.medstatistic.ru. Статистическую обработку результатов проводили с помощью точного критерия Фишера, χ^2 и коэффициента сопряженности Пирсона (C). Доверительные интервалы (ДИ) определяли на основе оценки средних с вероятностью 95%.

Результаты

Наибольшую долю в выборке составили аспираты костного мозга от пациентов пожилого возраста ($n=59$, 48,8%), значительно меньше было биоматериалов от представителей молодого возраста ($n=19$, 15,7%), зрелого ($n=27$, 22,3%) и старческого ($n=16$, 13,2%). Средний возраст обследуемых был 60,5 года.

Морфологические варианты ОМЛ распределялись в соответствии с франко-американско-британской (French–American–British, FAB) классификацией [2, 3] следующим образом: M0 – 3, M1 – 25, M2 – 68, M4 – 22, M5 – 2, M6 – 1. При иммунофенотипировании наряду с миелоидными маркерами в 17,4% проб (при 95% ДИ от 11,6 до 25,1%) выявлялась коэкспрессия CD7, в 12,4% (при 95% ДИ от 7,7 до 19,5%) – CD56, в 5,8% (при 95% ДИ от 2,8 до 11,5%) – CD22, в 4,1% (при 95% ДИ от 1,8 до 9,3%) – CD19, в 3,3% (при 95% ДИ от 1,3 до 8,2%) – NG2.

Вариант кариотипа лейкозных клеток с использованием G-banding и FISH был установлен в 105 пробах (86,8%, при 95% ДИ от 79,6 до 91,7%). В остальных образцах (13,2%, при 95% ДИ от 8,3 до 20,4%) он остался неуточненным ввиду отсутствия метафазных пластинок и/или низкого качества полученного материала [10]. Преобладающими цитогенетическими вариантами были ОМЛ с аберрантными кариотипами ($n=54$, 51,4%, при 95% ДИ от 42,0 до 60,8%). Нормальный кариотип лейкозных бластов определялся в 51 образце (48,6%, при 95% ДИ от 39,2 до 58,0%). Специфические хромосомные аномалии выявились в восьми пробах (7,6%, при 95% ДИ от 3,9 до 14,3%), изолированные количественные aberrации – в 14 (13,3%, при 95% ДИ от 8,1 до 21,1%), комплексные аномалии – в 12 (11,4%, при 95% ДИ от 6,7 до 18,9%), хромосомные мутации 5q/-5 или 7q/-7 – в девяти (8,6%, при 95% ДИ от 4,6 до 15,5%), прочие структурные аномалии хромосом – в девяти (8,6%, при 95% ДИ от 4,6 до 15,5%), иные структурные аномалии в сочетании с количественными мутациями хромосом – в двух (1,9%, при 95% ДИ от 0,5 до 6,7%). Кроме того, методом ПЦР химерный транскрипт *KMT2A-ELL* был обнаружен в аспирате костного

мозга при ОМЛ М2 с нормальным кариотипом (1,0%, при 95% ДИ от 0,2 до 5,3%). Таким образом, с учетом выявления криптических мутаций методом ПЦР доля ОМЛ со специфическими aberrациями составила 8,6% (при 95% ДИ от 4,6 до 15,5%), с нормальным кариотипом – 47,6% (при 95% ДИ от 38,3 до 57,1%).

В текущем исследовании было выявлено пять случаев ОМЛ с мутациями в гене *KMT2A* (4,1%, при 95% ДИ от 1,8 до 9,3%), их основные характеристики представлены в таблице. Анализ данных свидетельствует, что ОМЛ с реаранжировками гена *KMT2A* гетерогенны по возрастным, морфологическим и генетическим характеристикам.

Лабораторные показатели периферической крови при ОМЛ с аномалиями *KMT2A* варьировали от лейкопении до гиперлейкоцитоза, содержание бластов – от их отсутствия до субтотальной бластемии. При этом обращает на себя внимание закономерность к корреляции иммунофенотипа ОМЛ CD56+, NG2+, выявленного в двух наблюдениях, с наличием реаранжировок в гене *KMT2A* ($p=0,001$, $C=0,392$), а также случай обнаружения *KMT2A*+ ОМЛ при редком морфологическом подтипе М0 ($p=0,025$, $C=0,203$). Последнее может указывать на кластеризацию хромосомных аномалий в гене *KMT2A* в зависимости от дифференцировочных и иммунофенотипических характеристик лейкозных клеток [11, 12].

При цитогенетическом исследовании в одном наблюдении (20,0%, при 95% ДИ от 3,6 до 62,5%), при морфологическом варианте ОМЛ М2, реаранжировки *KMT2A* обнаружены не были, то есть являлись криптическими [10] и определялись только методом ПЦР. И наоборот, в биообразце от пациента с ОМЛ М4 выявленная цитогенетическим методом перестройка *KMT2A* не была специфицирована при проведении ПЦР (20,0%, при 95% ДИ от 3,6 до 62,5%). Наиболее часто определявшимся химерным транскриптом являлся *KMT2A-MLLT3*, наблюдаемый в двух образцах при ОМЛ М0 и М1 (40,0%, при 95% ДИ от 11,8 до 76,9%), варианты *KMT2A-AFDN* и *KMT2A-ELL* фиксировались каждый в одной пробе (20,0%, при 95% ДИ от 3,6 до 62,5%) при морфологическом варианте ОМЛ М2.

Прогноз ОМЛ с мутациями в гене *KMT2A* был неблагоприятным. Во всех случаях зафиксированы летальные исходы, обусловленные в основном первичной резистентностью и рецидивами лейкоза в диапазоне от 2 до 10 месяцев, медиана наблюдения составила 8 месяцев.

В одном случае у пациента в возрасте 55 лет ОМЛ с мутацией *KMT2A-AFDN* манифестировал на 25-м месяце наблюдения острого промиелоцитарного лейкоза в стадии ремиссии. Цитологическая картина поражения костного мозга, результаты стандартного цитогенетического и FISH-исследования представлены на рисунке.

Таблица | Table

Характеристика ОМЛ с мутациями в гене *KMT2A* | The characteristics of acute myeloid leukemia with *KMT2A* mutations

Подтип FAB FAB subtype	Возраст, лет Age, years	Лейкоциты, шт./мкл Leukocytes, units/ μ L	Бластемия, % Blasts in peripheral blood, %	Бласты в костном мозге, % Blasts in bone marrow, %	Иммунофенотип, коэкспрессия Immunophenotype, co-expression	Цитогенетика Cytogenetics	ПЦР Polymerase chain reaction
M0	61	66480	96,0	93,8	AML CD56+ NG2+	47, XY, +8, t(9;11) / 46, XY	<i>KMT2A-MLLT3</i> (+)
M1	42	17510	92,0	90,2	AML	46, XY, t(9;11)	<i>KMT2A-MLLT3</i> (+)
M2	55	1480	15,0	41,0	AML	46, XY, t(6;11) / 46, XY	<i>KMT2A-AFDN</i> (+)
M2	71	100690	10,0	26,8	AML	46, XX	<i>KMT2A-ELL</i> (+)
M4	63	2200	0,0	83,4	AML CD56+ NG2+	46, XY, der(11) (q23), der(13) (11q13-> 11q23::13p11-> 13qter) / 46, XY. FISH: перестройка гена <i>KMT2A</i> в 80% ядер FISH: <i>KMT2A</i> gene rearrangement in 80% of nuclei	<i>KMT2A-AFDN</i> (–), <i>KMT2A-ELL</i> (–), <i>KMT2A-MLLT3</i> (–)

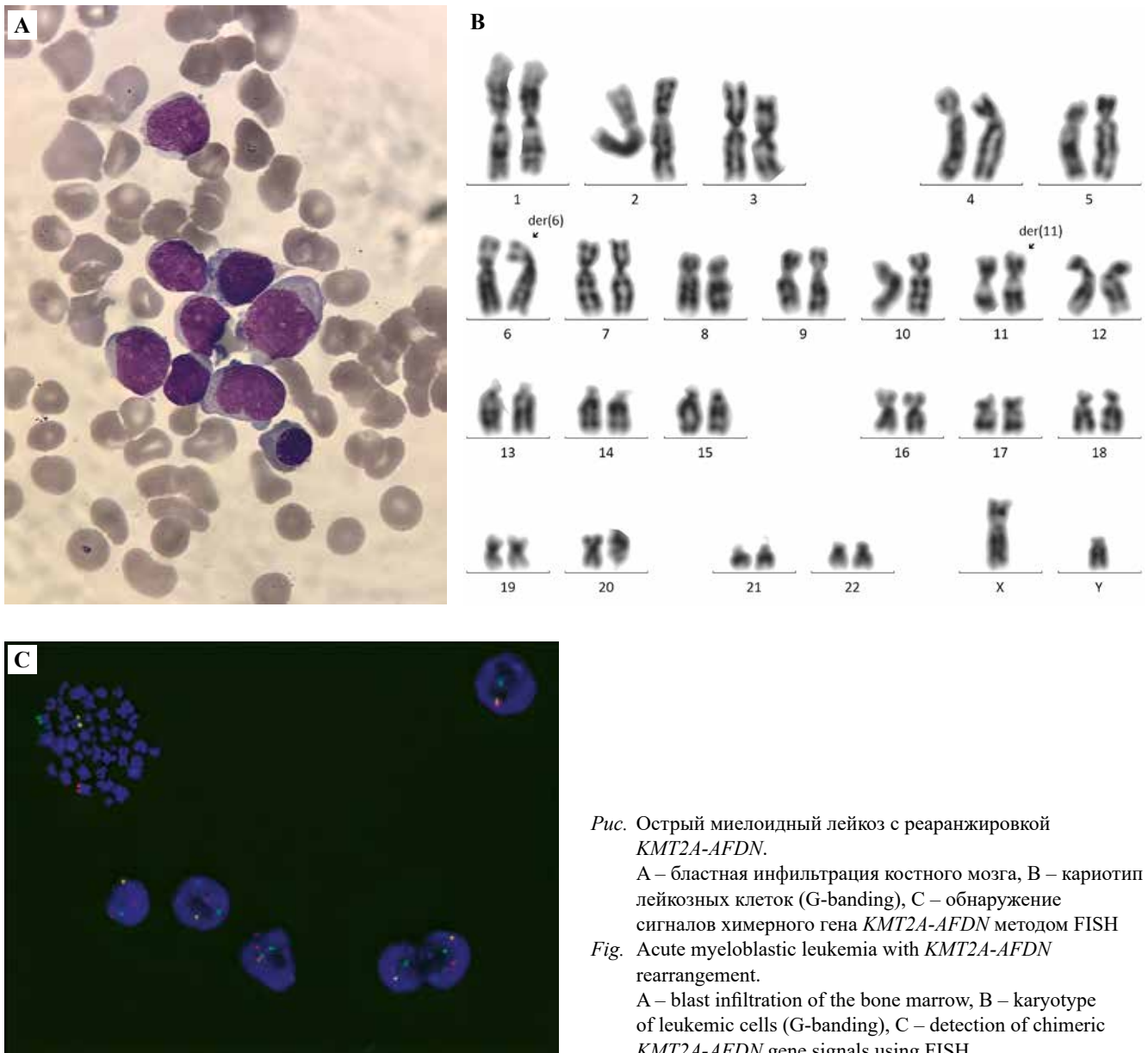


Рис. Острый миелоидный лейкоз с реаранжировкой *KMT2A-AFDN*.

А – бластная инфильтрация костного мозга, В – кариотип лейкозных клеток (G-banding), С – обнаружение сигналов химерного гена *KMT2A-AFDN* методом FISH

Fig. Acute myeloblastic leukemia with *KMT2A-AFDN* rearrangement.

А – blast infiltration of the bone marrow, В – karyotype of leukemic cells (G-banding), С – detection of chimeric *KMT2A-AFDN* gene signals using FISH

Обсуждение

Реаранжировки в гене *KMT2A* являются одной из патогенетически значимых аномалий, выявляемых и при ОМЛ, и при некоторых других гемобластозах. Из-за ряда молекулярных, патогенетических и клинических особенностей острые лейкозы с мутациями *KMT2A* обособлены в качестве отдельных нозологических единиц в классификации ВОЗ для миелоидных, лимфобластных и лейкозов смешанного происхождения. При этом установлена высокая гетерогенность лейкозов с мутациями *KMT2A* на молекулярном уровне, а также возможность изменения фенотипа опухоли (например, с В-лимфобластного на миелоидный) при отсутствии или наличии минимальных изменений в мутационном статусе лейкозных бластов как на фоне стандартного химиотерапевтического лечения, так и в ответ на инновационную таргетную и CAR-T (chimeric

antigen receptor to T-cells, химерный рецептор антигена Т-клеток) терапию [3, 6, 13, 14].

Онкогенез, в частности лейкемогенез, рассматривается как ряд этапов в перестройке клеточных процессов, ведущих к злокачественной трансформации. Тем не менее доказано, что некоторые изолированные перестройки *KMT2A* сами по себе достаточны для развития лейкозов у экспериментальных животных, так как детерминируемые ими изменения приводят к нарушению транскрипционных программ и появлению способности к самообновлению у мутантных клеток-предшественников гемопоэза [15, 16]. При этом кластерные гены *HOXA* и *MEIS1* считаются ключевыми в развитии лейкоза из-за способности воспроизводить большую часть онкогенных функций *KMT2A* [15–18].

В ходе некоторых исследований установлена транскриптомная неоднородность ОМЛ с хромосомными

мутациями *KMT2A*, проявляющаяся в существовании нескольких подтипов, коррелирующих с дифференцировочными характеристиками клеток и профилями генной экспрессии [19]. Так, одни исследователи выделяют примитивный и коммитированный фенотипы, различающиеся по преобладающим клеточным сигналам, экспрессируемым антигенам, а также химиочувствительности к определенным таргетным препаратам. При этом коммитированные подтипы сохраняют некоторые признаки миелоидного дифферона, например опухолевых стволовых клеток при них гораздо меньше, чем более дифференцированных потомков [20]. В другом исследовании установлено восемь молекулярных подгрупп ОМЛ (G1–G8) [21], три из которых определены в зависимости от характера экспрессии генов семейства *HOX*, ассоциированных с *KMT2A*-позитивными ОМЛ. При этом подгруппа *HOX*-коммитированных (G6) ОМЛ характеризовалась моноцитоподобными сигнатурами генов. Напротив, *HOX*-примитивная (G7) и *HOX*-смешанная (G8) подгруппы характеризовались профилями, более свойственными для стволовых кроветворных клеток. Следовательно, *KMT2A*+ ОМЛ присущи различные последовательности и тип взаимодействия молекулярных событий, ассоциированных с ними генетических аномалий и профилей клеточной дифференцировки.

В нашем исследовании ОМЛ с реаранжировками гена *KMT2A* выявлены у 4,1% пациентов в возрасте от 42 лет до 71 года при различных морфологических вариантах с уровнем лейкоцитов в периферической крови от 1480 до 100 690 на 1 мкл, бластемии от 0 до 96%, уровне бластов в костном мозге от 26,8 до 93,8%, что подтверждает его значительную морфологическую гетерогенность. Молекулярно-генетические варианты мутаций включали три разных типа химерных транскриптов и один неспецифицированный вариант, выявленный методом FISH. Во всех случаях течение *KMT2A*-ассоциированных лейкозов завершилось летальным исходом в сроки, не превышающие 10 месяцев от начала заболевания. Несмотря на ограниченный объем выборки, была выявлена статистически достоверная кластеризация *KMT2A*+ ОМЛ с иммунофенотипом CD56+, NG2+, а также в подгруппе ОМЛ с минимальной дифференцировкой, что подтверждается в исследованиях других авторов, преимущественно при острых лейкозах у детей [22, 23].

Заключение

Таким образом, несмотря на генетическую и морфологическую гетерогенность, *KMT2A*+ острые миелоидные лейкозы у взрослых ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, что обуславливает необходимость их дальнейшей систематизации для разработки новых лечебных опций, учитывающих клеточное происхождение и генотип-фенотипические ассоциации на основе технологий прецизионного профилирования лейкозных клеток.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.В. Виноградов, С.В. Сазонов.

Сбор и обработка материала – А.В. Виноградов, С.В. Сазонов.

Написание текста – А.В. Виноградов.

Редактирование – А.В. Виноградов, С.В. Сазонов.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov.

Collected the data and performed the analysis – A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov.

Wrote the paper – A.V. Vinogradov.

Edited the manuscript – A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850.
2. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
3. The WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.). WHO classification of tumours. Haematolymphoid tumours. V. 1. 5th ed. Lyon: IARC, 2024. 958 p.
4. Воропаева Е.Н., Бурундукова М.В., Лызлова А.А., Чухонцева И.А., Максимов В.Н., Поспелова Т.И. Мутации в «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* при остром миелоидном лейкозе. *Сибирский онкологический журнал*. 2025;24(1):125–141. DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141.
Voropaeva EN, Burundukova MV, Lyzlova AA, Chukhontseva IA, Maksimov VN, Pospelova TI. Mutations in the “hot spots” of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* and *DNMT3A* genes in acute myeloid leukemia. *Siberian Journal of Oncology*. 2025; 24(1):125–141 (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141.
5. Li JF, Cheng WY, Lin XJ, Wen LJ, Wang K, Zhu YM et al. Aging and comprehensive molecular profiling in acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024;121(10):e2319366121. DOI: 10.1073/pnas.2319366121.
6. Popov A, Tsaur G, Permikin Z, Henze G, Verzhbitskaya T, Plekhanova O et al. Genetic characteristics and treatment outcome in infants with *KMT2A* germline B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results of MLL-Baby protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(4):e30204. DOI: 10.1002/pbc.30204.
7. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В., Сергеев А.Г., Капитонова М.Ю. Молекулярно-генетический анализ мутаций в генах *ASXL1*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* и *WT1* у больных острыми миелоидными лейкозами зрелого возраста. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):32–36. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15006.

- Vinogradov AV, Rezaykin AV, Sazonov SV, Sergeev AG, Kapitonova MYu.* Molecular genetic analysis of *ASXL1*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* and *WT1* mutations in acute myeloid leukemia patients 45–60 years old. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):32–36 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2020.15006.
8. *Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сергеев А.Г.* Детекция внутренних tandemных дупликаций и точковых мутаций гена *FLT3* при острых миелоидных лейкозах методом прямого автоматического секвенирования. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2013;43(1):64–66. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18964670> (получено 02.07.2025).
 - Vinogradov AV, Rezaikin AV, Sergeev AG.* Detection of *FLT3* gene internal tandem duplications and tyrosine kinase domain mutations in acute myeloid leukemia using automated sequencing technique. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2013;43(1):64–66 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18964670> (accessed 02.07.2025).
 9. *Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.Л.* Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(1):129–143. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-43.
 - Tsaur GA, Olshanskaya YuV, Obukhova TN, Sudarikov AB, Lazareva OV, Gindina TL.* Cytogenetic and molecular genetic diagnostics in oncohematological disorders: a position paper of the organization of molecular geneticists in oncology and oncohematology. *Russian journal of hematology and transfusionology*. 2023;68(1):129–143 (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-43.
 10. *Виноградов А.В., Резайкин А.В., Изотов Д.В., Сергеев А.Г.* Применение технологии прямого автоматического секвенирования для детекции мутаций генов *ASXL1*, *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *NRAS*, *TP53* и *WT1* при острых миелоидных лейкозах с неуточненным кариотипом. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2016;59(4):38–51. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-14-4-38-51.
 - Vinogradov AV, Rezaykin AV, Izotov DV, Sergeev AG.* *ASXL1*, *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *NRAS*, *TP53* and *WT1* genes mutations detection in acute myeloid leukemia with unspecified karyotype using direct sequencing technique. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2016;59(4):38–51 (In Russ.). DOI: 10.22138/2500-0918-2016-14-4-38-51.
 11. *Lilljebjörn H, Orsmark-Pietras C, Mitelman F, Hagström-Andersson A, Fioretos T.* Transcriptomics paving the way for improved diagnostics and precision medicine of acute leukemia. *Semin Cancer Biol*. 2022;84:40–9. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.09.013.
 12. *Tyner JW, Tognon CE, Bottomly D, Wilmot B, Kurtz SE, Savage SL et al.* Functional genomic landscape of acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2018;562(7728):526–31. DOI: 10.1038/s41586-018-0623-z.
 13. *Meyer C, Larghero P, Almeida Lopes B, Burmeister T, Gröger D, Sutton R et al.* The *KMT2A* recombinome of acute leukemias in 2023. *Leukemia*. 2023;37(5):988–1005. DOI: 10.1038/s41375-023-01877-1.
 14. *Silbert SK, Rankin AW, Hoang CN, Semchenkova A, Myers RM, Zerkalenkova E et al.* Project EVOLVE: an international analysis of postimmunotherapy lineage switch, an emergent form of relapse in leukemia. *Blood*. 2025;146(4):437–55. DOI: 10.1182/blood.2024026655.
 15. *Krivtsov AV, Armstrong SA.* MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(11):823–33. DOI: 10.1038/nrc2253.
 16. *Guarnera L, D'Addona M, Bravo-Perez C, Visconte V.* *KMT2A* rearrangements in leukemias: molecular aspects and therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):9023. DOI: 10.3390/ijms25169023.
 17. *Aubrey BJ, Cutler JA, Bourgeois W, Donovan KA, Gu S, Hatton C et al.* IKAROS and MENIN coordinate therapeutically actionable leukemogenic gene expression in MLL-r acute myeloid leukemia. *Nat Cancer*. 2022;3(5):595–613. DOI: 10.1038/s43018-022-00366-1.
 18. *Hyrenius-Wittsten A, Pilheden M, Stureson H, Hansson J, Walsh MP, Song G et al.* De novo activating mutations drive clonal evolution and enhance clonal fitness in *KMT2A*-rearranged leukemia. *Nat Commun*. 2018;9(1):1770. DOI: 10.1038/s41467-018-04180-1.
 19. *Hernández-Sánchez A, González T, Sobas M, Sträng E, Castellani G, Abáigar M et al.* Rearrangements involving 11q23.3/*KMT2A* in adult AML: mutational landscape and prognostic implications – a HARMONY study. *Leukemia*. 2024;38(9):1929–37. DOI: 10.1038/s41375-024-02333-4.
 20. *Mer AS, Heath EM, Madani Tonekaboni SA, Dogan-Artun N, Nair SK, Murison A et al.* Biological and therapeutic implications of a unique subtype of *NPM1* mutated AML. *Nat Commun*. 2021;12(1):1054. DOI: 10.1038/s41467-021-21233-0.
 21. *Cheng WY, Li JF, Zhu YM, Lin XJ, Wen LJ, Zhang F et al.* Transcriptome-based molecular subtypes and differentiation hierarchies improve the classification framework of acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(49):e2211429119. DOI: 10.1073/pnas.2211429119.
 22. *Bisegna ML, Peragine N, Elia L, Matarazzo M, Milani ML, Intoppa S et al.* NG2 molecule expression in acute lymphoblastic leukemia B cells: a flow-cytometric marker for the rapid identification of *KMT2A* gene rearrangements. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2024;16(1):e2024018. DOI: 10.4084/MJHID.2024.018.
 23. *Zerkalenkova E, Mikhaylova E, Lebedeva S, Illarionova O, Baidun L, Kashpor S et al.* Quantification of NG2-positivity for the precise prediction of *KMT2A* gene rearrangements in childhood acute leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021;60(2):88–99. DOI: 10.1002/gcc.22915.

Информация об авторах

Александр Владимирович Виноградов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии Уральского государственного медицинского университета, врач-гематолог отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга Свердловской областной клинической больницы № 1.

Сергей Владимирович Сазонов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии Уральского государственного медицинского университета, заместитель директора по науке Института медицинских клеточных технологий.

Author information

Alexander V. Vinogradov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Histology, Ural State Medical University; Hematologist, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1.
<https://orcid.org/0000-0002-2033-3422>

Sergey V. Sazonov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Ural State Medical University; Deputy Head of Institute of Medical Cell Technologies.
<https://orcid.org/0000-0001-7064-0079>

Геометрия и упаковка фибриллярных компонентов межклеточного вещества МСК на разных сроках культивирования

А.Э. Мелик-Пашаев¹, И.В. Андрианова¹, Ю.А. Романов^{2,3},
С.В. Буравков^{1,4}, Е.Р. Андреева¹

¹ ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

² ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия

³ Банк пуповинной крови «КриоЦентр», Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Резюме. Введение. Межклеточное вещество культивируемых клеток представляет значительный интерес для исследователей, поскольку имеет ряд преимуществ перед децеллюляризованным межклеточным веществом тканей. *In vitro* возможно направленно модифицировать свойства продуцируемого межклеточного вещества за счет контролируемого изменения условий культивирования, что делает его универсальным материалом для использования в физиологических исследованиях и протоколах регенеративной медицины. Характеристика структур межклеточного вещества необходима для создания протоколов оценки качества и определения функциональных свойств получаемых бесклеточных конструкторов. Цель данной работы – охарактеризовать структурные особенности фибриллярных компонентов межклеточного вещества мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток пупочного канатика человека на разных сроках культивирования.

Материалы и методы. Клетки культивировали в присутствии 2-фосфо-L-аскорбата натрия для продукции межклеточного вещества в течение 5, 7 и 10 суток. После удаления клеток фазово-контрастные фибриллярные структуры, а также окрашенные пикросириусом красным коллагеновые волокна исследовали с помощью фазово-контрастной и светлопольной микроскопии. Для морфометрии образцов межклеточного вещества использовали программы анализа изображения ImageJ и Matlab.

Результаты. Морфометрический анализ фазово-контрастных фибриллярных структур межклеточного вещества, а также коллагеновых волокон от мезенхимальных стромальных клеток на разных сроках показал, что длительность культивирования не влияла на геометрические параметры волокон (средний размер, общая длина и площадь). Оценка параметров сложности структуры выявила изменение микроархитектоники коллагенового каркаса за счет снижения лакунарности и увеличения изотропности.

Закключение. При увеличении длительности культивирования мезенхимальных стромальных клеток происходит ремоделирование коллагенового каркаса, приводящее к более упорядоченному изотропному распределению коллагеновых волокон. Соответственно, время созревания межклеточного вещества может быть использовано как фактор направленной модификации его свойств, что востребовано в исследованиях механизмов его участия в регуляции свойств клеток, а также в регенеративной медицине для создания тканеинженерных конструкторов.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, ткань пупочного канатика, межклеточное вещество, децеллюляризация, микроскопия, анализ изображений

Для корреспонденции: Алексей Эрнестович Мелик-Пашаев. E-mail: amelikpashaev@yandex.ru

Для цитирования: Мелик-Пашаев А.Э., Андрианова И.В., Романов Ю.А., Буравков С.В., Андреева Е.Р. Геометрия и упаковка фибриллярных компонентов межклеточного вещества МСК на разных сроках культивирования. Клини. эксп. морфология. 2025;14(6):29–39. DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.29-39.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00062.

Статья поступила 11.07.2025. Получена после рецензирования 03.09.2025. Принята в печать 29.09.2025.

Temporal dynamics of geometry and packing of fibrillar extracellular matrix of cultured MSCs

A.E. Melik-Pashaev¹, I.V. Andrianova¹, Yu.A. Romanov^{2,3}, S.V. Buravkov^{1,4}, E.R. Andreeva¹

¹ Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia

² E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

³ Cord Blood Bank "CryoCenter", Moscow, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. The extracellular matrix (ECM) of cultured cells is of considerable interest due to several advantages over decellularized ECM tissue. In vitro, the properties of the produced ECM can be modified directionally through controlled changes in culture conditions, rendering it a versatile material for physiological studies and regenerative medicine protocols. Comprehensive characterization of ECM structures is imperative for developing quality assessment protocols and determining the functional properties of the resulting cell-free constructs. The study aimed to characterize the time-dependent changes of ECM fibrillar components from human umbilical cord-derived multipotent mesenchymal stromal cells (MSC-UCs).

Materials and methods. MSC-UCs were cultured in standard growth medium. Upon reaching the confluence, 2-phospho-L-ascorbate was added to stimulate ECM production. After 5, 7, and 10 days, the cell layers were decellularized. Phase-contrast fibrillar structures and collagen fibers stained with Picrosirius red were examined using phase-contrast and bright field microscopy. Morphometric analysis of the ECM samples was performed with ImageJ (Orientation J and TWOMBLI plug-ins) and Matlab (CT-Fire plug-in).

Results. Image analysis revealed no changes in the geometric parameters (average fiber length and width, total fiber length and area) of phase-contrast fibrillar structures or collagen fibers from MSC-UCs throughout cultivation. The changes in the microarchitecture of the collagen network manifested as a decrease in lacunarity and an increase in isotropy.

Conclusion. As the duration of MSC-UC cultivation increases, the collagen network remodels, which leads to a more ordered isotropic distribution of collagen fibers. Thus, the duration of ECM maturation can serve as a guideline for the targeted modulation of ECM properties. This parameter is necessary for both fundamental studies on ECM involvement in the regulation of cell functions and the fabrication of tissue engineering constructs in regenerative medicine.

Keywords: multipotent mesenchymal stromal cells, umbilical cord tissue, extracellular matrix, decellularization, microscopy, image analysis

Corresponding author: Alexey E. Melik-Pashaev. E-mail: amelikpashaev@yandex.ru

For citation: Melik-Pashaev A.E., Andrianova I.V., Romanov Yu.A., Buravkov S.V., Andreeva E.R. Temporal dynamics of geometry and packing of fibrillar extracellular matrix of cultured MSCs. Clin. exp. morphology. 2025;14(6):29–39 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.29-39.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 23-15-00062.

Received 11.07.2025. **Received in revised form** 03.09.2025. **Accepted** 29.09.2025.

Введение

Межклеточное вещество (МКВ) как продукт секреторной активности культивируемых клеток привлекает все большее внимание исследователей [1–3]. МКВ от клеток имеет ряд преимуществ перед тканевым или органным за счет меньшей иммуногенности и риска переноса патогенов [4], а также возможности получения продукта для аутологичной тканевой инженерии [5]. Кроме того, МКВ может быть направленно модифицировано с целью улучшения его свойств для нужд регенеративной медицины и тканевой инженерии [6, 7]. Благодаря длительному культивированию возможно получение значительного количества МКВ, имеющего характеристики, близкие к тем, которыми оно обладает в нативной ткани. Использование таких образцов допустимо как само по себе, так и в составе биоматериалов. Так, 3D-каркасы, полностью состоящие из МКВ, были

получены путем децеллюляризации мультислойных клеточных пластов [8] и гранул [9] или путем выращивания клеток и последующей децеллюляризации на вспомогательных материалах, таких как полые трубки/волокна МКВ [10] и губки (пористые каркасы из МКВ) [11]. Эффективность применения таких конструкторов подтверждена в ряде доклинических исследований [7].

При подготовке МКВ от клеток как биомедицинского продукта исследователям необходимо оптимизировать ряд параметров: условия культивирования, протоколы децеллюляризации, оценку функциональных свойств клеток после повторного заселения на децеллюляризованные МКВ. В связи с этим становятся весьма востребованы морфологические и морфометрические подходы к оценке состояния их структур. Современные методы микроскопического анализа предоставляют широкие возможности для разработки этих подходов. Рутинно применяемая

в клеточно-биологических исследованиях фазово-контрастная микроскопия позволяет получать качественные изображения не только клеток, но и продуцируемого ими МКВ. Этот способ был использован в ряде исследований [12–18]. В работе [19] описаны результаты морфометрии волокон фибронектина, синтезированного фибробластами, отличавшихся по анизотропности. Авторы продемонстрировали корреляцию сложности структуры с величиной анизотропности. В статье [20] показано, что площадь структур МКВ иммортализованных фибробластов, полученных от мышей дикого типа, значимо больше, чем у нокаутированных по гену *Hsfl*. Применение гистологических красителей дает возможность выявить отдельные компоненты среди волокон МКВ, например окрашенные пикросириусом красным фибриллярные коллагены типа I/III [21, 22].

В данной работе проведен морфометрический анализ фибриллярного компартмента и его коллагенового компонента в МКВ культивируемых мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) человека на разных сроках культивирования.

Материалы и методы

Культивирование клеток. В экспериментах использовали МСК из ткани пупочного канатика (МСК-ТПК), предоставленные банком пуповинной крови «КриоЦентр» в рамках договора о сотрудничестве от 18.01.2024 [23]. Клетки культивировали в стандартных условиях в CO_2 -инкубаторе МСО-5АС (5% CO_2 , 95% воздуха) (Sanyo, Япония) в полной среде α -MEM (Gibco, Великобритания) с 5% фетальной телячьей сыворотки (HyClone, США). Плотность посадки составляла 3×10^3 кл/см². После достижения 70–80% монослоя МСК-ТПК трипсинизировали и рассеивали для экспериментов на культуральные флаконы, предварительно покрытые 0,1% раствором желатина, в плотности 8×10^3 кл/см² (рис. 1 А). После достижения 70–80% монослоя в культуральную среду добавляли 2-фосфо-L-аскорбат натрия в концентрации 10 мкг/мл (Fluka, Германия) для стимуляции продукции МКВ (рис. 1 В), после чего культивировали 5, 7 и 10 суток (рис. 1 С). Для визуализации МСК-ТПК образцы в каждой временной

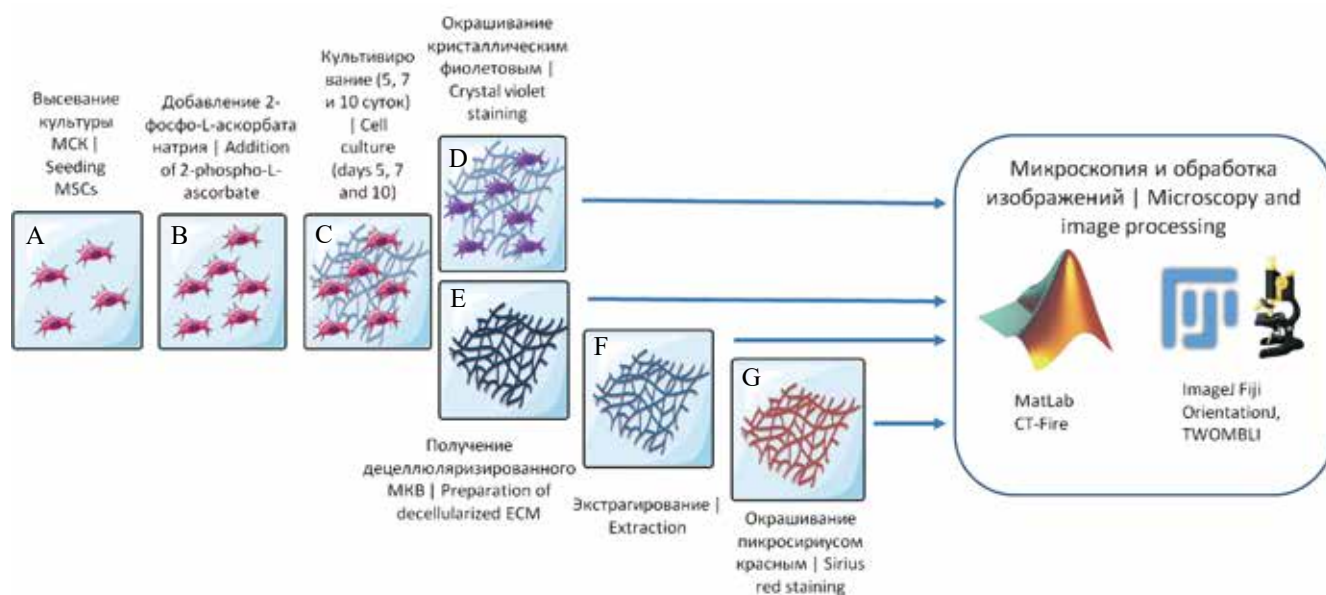


Рис. 1. Схема эксперимента.

А – МСК-ТПК высевали на культуральные флаконы, предварительно покрытые желатином для улучшения адгезии. В – на 3-и сутки в культуральную среду добавляли 2-фосфо-L-аскорбат натрия для стимулирования продукции МКВ. С – далее клетки культивировали 5, 7 и 10 суток. D – после окончания экспозиции МСК-ТПК отмывали от среды, часть образцов окрашивали кристаллическим фиолетовым. E – клетки удаляли смесью тритон X100/NH₄OH для получения децеллюляризованного МКВ. F – из части полученных образцов мочевиной экстрагировали растворимые компоненты. G – для выявления коллагеновых белков препараты МКВ окрашивали пикросириусом красным. С помощью фазово-контрастной и светлопольной микроскопии были получены изображения МКВ, которые использовали для морфометрического анализа.

Схема создана с использованием измененных шаблонов Servier Medical Art, лицензия: Creative Commons Attribution 3.0 Unported; <https://smart.servier.com>

Fig. 1. Experimental design.

A – MSC-UCs were seeded into culture flasks pre-coated with gelatin to improve adhesion. B – on day 3, sodium 2-phospho-L-ascorbate was added to the culture medium to stimulate ECM production. C – the cells were then cultured for 5, 7, or 10 days. D – having been exposed, the MSC-UCs were washed with PBS, and a part of samples was stained with crystal violet. E – the cells were removed with a mixture of triton X100/NH₄OH to obtain decellularized ECM. F – from a part of decellularized ECM samples, soluble components were extracted with urea. G – to detect collagen proteins, ECM samples were stained with Picrosirius red. ECM images were acquired via phase-contrast and bright field microscopy and subsequently analyzed. The diagram was created using modified Servier Medical Art templates, licensed under Creative Commons Attribution 3.0 Unported; <https://smart.servier.com>

точке окрашивали 0,5% раствором кристаллического фиолетового (рис. 1 D).

Получение бесклеточных образцов и удаление растворимых компонентов МКВ. После окончания культивирования МСК-ТПК трижды промывали раствором фосфатно-солевого буфера (ФБ) («ПанЭко», Россия), добавляли детергент и инкубировали 5 минут при температуре +37°C. В качестве детергента использовали изотонический раствор, содержащий 0,5% Triton X-100 (Sigma-Aldrich, США) и 20 mM NH₄OH («Самарамедпром», Россия) в ФБ. Процесс децеллюляризации контролировали с помощью фазово-контрастного микроскопа Leica DM IL LED (Leica Microsystems, Германия) (рис. 1 E). Дополнительно полученные препараты окрашивали йодистым пропидием для контроля удаления фрагментов ядер. После децеллюляризации полученные образцы МКВ тщательно промывали раствором ФБ.

Часть образцов МКВ инкубировали в 2M растворе мочевины в 150 mM растворе NaCl (Thermo Fisher Scientific, США) в течение 48 часов при +4°C для удаления растворимых компонентов МКВ. После экстракции МКВ трижды промывали ФБ (рис. 1 F).

Коллагеновые белки окрашивали 0,1% раствором пикросириуса красного в насыщенной пикриновой кислоте (Sigma-Aldrich, США) 30 минут при комнатной температуре (рис. 1 G). Затем препараты промывали водой до полного удаления несвязанного красителя.

Микроскопию в светлом поле окрашенных пикросириусом или кристаллическим фиолетовым образцов проводили на микроскопе Leica DM IL (Leica Microsystems, Германия), для фазово-контрастной микроскопии фибриллярных структур использовали микроскоп Nikon Eclipse Ti-U (Nikon, Япония).

Области для анализа структур МКВ выбирали следующим образом. На дно культурального флакона нанесли крест-накрест линии, соединяя углы флакона. Далее отмечали на отрезках точки через 1 см, начиная от пересечения линий, и фотографировали изображения в выбранных точках. Такой алгоритм позволил компенсировать неравномерность роста клеток по краям и в центре флакона. Полученные изображения использовали для морфометрического анализа.

Морфометрический анализ проводили с помощью программ Matlab RunTime V9.5 (MathWorks, США) (плагин CT-Fire V3.0 Beta [24]) и ImageJ 1.54f (NIH, США) (плагины OrientationJ [25] и TWOMBLI_v1 [19]). В работе оценивали две группы параметров. Измерение средней длины и ширины волокон, общей длины (на единицу площади) и площади, занимаемой фибриллярными структурами в исследуемой области, позволило охарактеризовать геометрические параметры отдельных волокон. Во вторую группу вошли параметры, определяющие особенности упаковки волокон, включая их количество и число пересечений, сонаправленность, неравномерность заполнения пространства (лакунарность), а также неоднородность структуры

(анизотропность). Параметр сонаправленности характеризует положение структур относительно друг друга. Чем выше значение, тем большая доля волокон направлена в одну сторону. Лакунарность характеризует наличие участков разреженности структур МКВ. Чем выше лакунарность, тем больше число и размер участков, лишенных структур МКВ. Неравномерность (анизотропность) отражает неоднородность исследуемого образца, что может коррелировать с количеством исследуемых структур МКВ, а также хаотичностью их расположения. Данные выводились в виде числовых значений исследуемых параметров для каждого изображения отдельно.

Обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, США). Данные представляли как среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) трех независимых экспериментов. Статистическую достоверность различий между двумя группами данных оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим пост-хок-тестом Бонферрони при выбранном уровне значимости $p < 0,05$, с предварительной оценкой нормальности распределения по критерию Колмогорова–Смирнова.

Результаты

К началу эксперимента МСК-ТПК формировали монослой (рис. 2 A). Клеточный пласт выглядел морфологически неоднородным, представляя собой чередование более плотно упакованных участков, в которых клетки не имели четкой ориентации, а также разреженных областей, в которых клетки были более сонаправлены. Такое расположение характерно для культивируемых клеток стромального дифферона и может быть охарактеризовано термином, принятым для культивируемых гладкомышечных клеток, – холмы и долины [26, 27]. При дальнейшем культивировании происходила реорганизация клеточных пластов, связанная с уплотнением МСК-ТПК в холмах (рис. 2 D, G, J). Морфометрический анализ изображений после окрашивания кристаллическим фиолетовым показал, что в начальной точке эксперимента МСК-ТПК занимали около 80% поверхности флакона. После добавления аскорбата натрия, который стимулирует не только продукцию коллагена, но и пролиферацию, площадь, занятая клетками, составила 94% на 5-е и 7-е сутки. К 10-м суткам площадь немного, но достоверно уменьшилась – до 89%, что могло быть связано с усилением компактизации монослоя, описанной ранее [27].

После децеллюляризации образцы МКВ анализировали с помощью фазового контраста (рис. 2 D, E, H, K), а также в светлом поле после окрашивания пикросириусом красным для визуализации коллагеновых волокон (рис. 2 C, F, I, L). После 3 суток культивирования структуры МКВ были представлены редко расположенными фибриллами (рис. 2 B, C).

Дальнейшее культивирование в присутствии аскорбата натрия привело к значительному увеличению представленности МКВ. На 5-е, 7-е и 10-е сутки в МКВ от МСК-ТПК с помощью фазово-контрастной микроскопии можно было визуализировать общий пул неокрашенных фибриллярных структур (рис. 2 Е, Н, К), а также

коллагеновые волокна после окрашивания пикросириусом красным (рис. 2 F, I, L). Выбранные случайным образом изображения таких фибриллярных структур были использованы для морфометрического анализа.

Для структур МКВ выбраны две группы показателей. Геометрические параметры включали средние

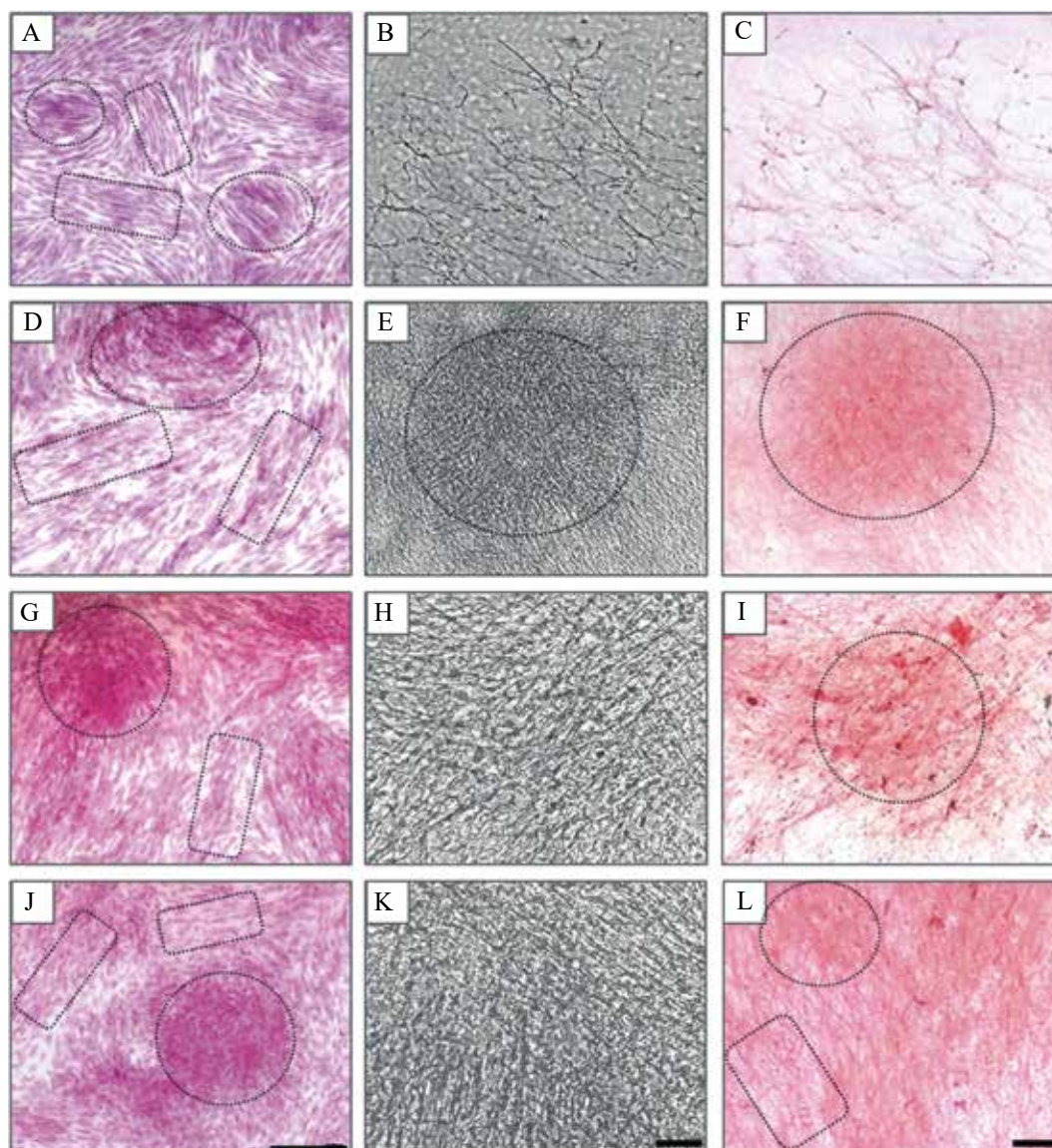


Рис. 2. Морфология МСК-ТПК и их МКВ.

А–С – перед добавлением аскорбата натрия. D–F – 5 суток, G–I – 7 суток и J–L – 10 суток культивирования. Репрезентативные изображения. Левый столбец – МСК-ТПК. Кристаллический фиолетовый. Светлое поле. Масштабный отрезок – 50 мкм. Средний столбец – структуры МКВ, фазовый контраст, масштабный отрезок – 20 мкм. Правый столбец – коллагеновые белки МКВ, пикросириус красный, светлое поле, масштабный отрезок – 20 мкм. Репрезентативные области уплотнения клеточного пласта холмов и структур МКВ под ними отмечены пунктирными овалами, области долин – пунктирными прямоугольниками

Fig. 2. Morphology of MSC-UCs and their ECM.

A–C – before sodium ascorbate was added. D–F – 5 days of cultivation, G–I – 7 days, J–L – 10 days. Representative images. The left column: MSC-UCs stained with crystal violet. Bright field, scale bar – 50 μ m. The middle column: fibrillar ECM structures, phase contrast, scale bar – 20 μ m. The right column: ECM collagen proteins. Picrosirius red, bright field, scale bar – 20 μ m. The representative areas of MSC-UCs and their ECM condensation (hills) are marked with a dotted oval. The representative areas, in which MSC-UCs and their ECM are more sparsely distributed (valleys), are marked with a dotted rectangle

длину и ширину волокон, их общую длину и площадь. Вторая группа параметров позволила оценить сложность организации фибриллярного каркаса: определить количество волокон, число точек пересечения и сонаправленность волокон, неравномерность заполнения пространства (лакунарность), а также неоднородность структуры каркаса (анизотропность). Перечисленные параметры были определены для волокон после фазового контрастирования (фазово-контрастные фибрил-

лярные структуры) и окрашенных сириусом красным коллагеновых волокон (табл. 1). Эти же измерения выполнены после экстракции растворимых компонентов МКВ с помощью мочевины (табл. 2).
Геометрические показатели фазово-контрастных фибриллярных структур и коллагеновых волокон не изменялись в процессе культивирования (табл. 1). Анализ сложности структуры не выявил отличий в количестве и сонаправленности фазово-контрастных фибрилляр-

Таблица 1 | Table 1
Морфометрическая характеристика фибриллярных структур в МКВ от МСК-ТПК на разных сроках культивирования |
Image analysis of fibrillar structures in ECM from MSC-UCs at different cultivation time points

	Фазово-контрастные фибриллярные структуры Phase contrast fibrillar structures			Коллагеновые волокна Collagen fibers		
Время культивирования, сут Days in culture	5	7	10	5	7	10
Геометрические параметры Geometric parameters						
Средняя ширина, мкм Average width, μm	33,9 \pm 2,9	32,1 \pm 1,5	33,9 \pm 1,8	39,0 \pm 5,7	41,0 \pm 2,2	41,1 \pm 1,5
Средняя длина, мкм Average length, μm	380 \pm 21	390 \pm 25	400 \pm 24	380 \pm 27	400 \pm 24	400 \pm 19
Площадь, мм ² /мм ² Area, mm ² /mm ²	0,21 \pm 0,06	0,24 \pm 0,02	0,21 \pm 0,04	0,17 \pm 0,11	0,18 \pm 0,05	0,13 \pm 0,05
Общая длина, мм/мм ² Total length, mm/mm ²	14 \pm 4	15 \pm 1	14 \pm 2	11 \pm 7	11 \pm 3	9 \pm 3
Параметры сложности структуры Structure complexity parameters						
Неравномерность, у.е. Anisotropy, arb. units	–	–	–	35 \pm 29	16 \pm 6*	12 \pm 4*
Лакунарность, у.е. Lacunarity, arb. units	3,4 \pm 2,0	2,3 \pm 0,4	2,8 \pm 0,9	38 \pm 44	13 \pm 4	19 \pm 9#
Сонаправленность, у.е. (0–1) Coherency, arb. units (0–1)	0,2 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1*	0,2 \pm 0,1#	0,2 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1
Число волокон, ед./мм ² The number of fibers, /mm ²	11 \pm 3	12 \pm 2*	13 \pm 3*	19 \pm 8	21 \pm 4	20 \pm 5
Число пересечений, ед./мм ² The number of branch points, /mm ²	170 \pm 80	190 \pm 30	170 \pm 60	60 \pm 50	60 \pm 30	40 \pm 20

Для параметров, выраженных в условных единицах, в круглых скобках указаны минимальные и максимальные значения (если таковые имеются).
* – значимые отличия относительно 5-х суток, p<0,05
– значимые отличия относительно 7-х суток, p<0,05 |
For parameters evaluated in arbitrary units, minimum and maximum values are shown in parentheses (if available).
* – significant differences relative to day 5, p<0.05
– significant differences relative to day 7, p<0.05

Таблица 2 | Table 2

Морфометрические показатели фибриллярных структур МКВ от МСК-ТПК на разных сроках культивирования после экстракции растворимых в мочеvine компонентов | Qualitative parameters of the ECM fibrillar structures of MSC-UCs after extraction of urea-soluble components at different time points in culture

	Фазово-контрастные фибриллярные структуры Phase contrast fibrillar structures			Коллагеновые волокна Collagen fibers		
Время культивирования, сут Days in culture	5	7	10	5	7	10
Геометрические параметры Geometric parameters						
Средняя ширина, мкм Average width, μm	34,4 \pm 2,7	33,4 \pm 2,1	33,9 \pm 2,6	40,5 \pm 2,2	41,2 \pm 2,9	41,7 \pm 1,2
Средняя длина, мкм Average length, μm	380 \pm 16	380 \pm 24	390 \pm 23	390 \pm 31	400 \pm 22	390 \pm 20
Площадь, мм ² /мм ² Area, mm ² /mm ²	0,21 \pm 0,04	0,22 \pm 0,04	0,21 \pm 0,06	0,15 \pm 0,09	0,18 \pm 0,07*	0,11 \pm 0,05*
Общая длина, мм/мм ² Total length, mm/mm ²	14 \pm 2	14 \pm 3	13 \pm 3	10 \pm 6	12 \pm 4	8 \pm 3*#
Параметры сложности структуры Structure complexity parameters						
Неравномерность, у.е. Anisotropy, arb. units	—	—	—	12 \pm 3	16 \pm 4*	10 \pm 4#
Лакунарность, у.е. Lacunarity, arb. units	2,8 \pm 0,9	2,8 \pm 1,3	3,2 \pm 1,7	30 \pm 32	15 \pm 11	26 \pm 16*#
Сонаправленность, у.е. (0–1) Coherency, arb. units (0–1)	0,2 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1*	0,2 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1
Число волокон, ед./мм ² The number of fibers, /mm ²	12 \pm 3	12 \pm 4	12 \pm 3	20 \pm 7	21 \pm 5	15 \pm 4*#
Число пересечений, ед./мм ² The number of branch points, /mm ²	150 \pm 70	170 \pm 70	150 \pm 90	50 \pm 40	60 \pm 30	30 \pm 20*#

Для параметров, выраженных в произвольных единицах, в круглых скобках указаны минимальные и максимальные значения (если таковые имеются)

* – значимые отличия относительно 5-х суток, $p < 0,05$

– значимые отличия относительно 7-х суток, $p < 0,05$ |

For parameters evaluated in arbitrary units, minimum and maximum values are shown in parentheses (if available)

* – significant differences relative to day 5, $p < 0.05$

– significant differences relative to day 7, $p < 0.05$

ных и коллагеновых волокон в разных временных точках. При этом число пересечений фазово-контрастных фибрилл было в два и более раз выше, чем коллагеновых. Лакунарность фазово-контрастных структур во всех временных точках была сходной и значимо меньше, чем коллагеновых, что указывало на более равномерное заполнение пространства фазово-контрастными волокнами. Для коллагеновых структур выявлено уменьшение лакунарности и анизотропности в ходе культивирования.

Интересные данные были получены при анализе МКВ после удаления компонентов, растворимых в мочеvine (табл. 2). Оказалось, что экстракция мочеvineй

не повлияла на геометрические параметры фазово-контрастных и коллагеновых структур, а также параметры сложности (табл. 2). Эти наблюдения позволили предположить, что растворимая фракция белков МКВ не оказывает влияния на его структурные свойства, в том числе и механическую функцию.

Как уже упоминалось, при культивировании МСК-ТПК формируют гетерогенные пласты с более плотными (холмы) и разреженными (долины) областями. Для того чтобы определить, как характеристики коллагеновых фибриллярных структур зависят от способа упаковки клеток в пласте, мы сравнили холмы и долины по описанным выше параметрам (табл. 3).

Таблица 3 | Table 3

Морфометрическая характеристика фибриллярных структур в МКВ в участках, отличающихся по упаковке МСК-ТПК (холмы и долины) | Qualitative parameters of the ECM fibrillar structures of MSC-UCs in dense (hills) and sparse (valleys) areas

Область Area	Коллагеновые волокна Collagen fibers	
	долины valleys	холмы hills
Геометрические параметры Geometric parameters		
Средняя ширина, мкм Average width, μm	41,0 \pm 1,2	41,6 \pm 1,9
Средняя длина, мкм Average length, μm	390 \pm 35	390 \pm 31
Площадь, мм ² /мм ² Area, mm ² /mm ²	0,024 \pm 0,004	0,019 \pm 0,007*
Общая длина, мм/мм ² Total length, mm/mm ²	8 \pm 1	7 \pm 2 *
Параметры сложности структуры Structure complexity parameters		
Неравномерность, у.е. Anisotropy, arb. units	10,9 \pm 3,8	14,8 \pm 3*
Лакунарность, у.е. Lacunarity, arb. units	6,0 \pm 1,5	9,2 \pm 5,3*
Сонаправленность, у.е. (0–1) Coherency, arb. units (0–1)	0,2 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1
Число волокон, ед./мм ² The number of fibers, /mm ²	12 \pm 1	10 \pm 3
Число пересечений, ед./мм ² The number of branch points, /mm ²	60 \pm 20	40 \pm 20*

Для параметров, выраженных в произвольных единицах, в круглых скобках указаны минимальные и максимальные значения (если таковые имеются)

* – значимые отличия в группах холмов и долин, $p<0,05$ |

For parameters evaluated in arbitrary units, minimum and maximum values are shown in parentheses (if available)

* – significant differences in the hills and valleys groups, $p<0.05$

Оказалось, что в долинах были больше общая длина волокон и занимаемая ими площадь, а также количество волокон и число их пересечений ($p<0,05$). Коллагеновые структуры в долинах более равномерно заполняли пространство (лакунарность была ниже, чем в холмах), а структура коллагенового каркаса была более однородна (изотропна).

Обсуждение

Нерастворимый компонент секрета МСК – межклеточное вещество – представлен фибриллярными белками, такими как коллагены, эластины, ламинины, а также гликопротеинами и протеогликанами, которые образуют гидрогели, заполняющие пространство между волокнами. Совокупность белков МКВ обеспечивает механическую поддержку клеток и выполняет многообразные регуляторные функции [28–30]. Реализация механических свойств МКВ связана с фибриллярными

компонентами, в первую очередь с коллагенами, составляющими основную часть опорных белков, формирующих каркас в тканях и органах. В условиях *in vitro* фибриллярные компоненты обеспечивают механическую информацию для клеток, модифицируя их поведение. В частности, показано, что жесткость МКВ, регулируемая состоянием фибриллярного компартмента, определяет направление дифференцировки стромальных предшественников, включая наименее коммитированные из них – МСК [31].

При анализе временной динамики изменения структур МКВ мы использовали усредненные показатели без учета гетерогенности упаковки МКВ. При сопоставлении этих наблюдений с тем, что мы обнаружили при анализе МКВ холмов и долин, можно предполагать, что в процессе культивирования МСК-ТПК структуры МКВ претерпевают ремоделирование коллагенового каркаса, приводящее к более упорядо-

ченному изотропному распределению коллагеновых волокон.

Наши наблюдения могут быть интерпретированы с учетом результатов [19]. В этой работе авторы использовали для сравнительного анализа изображения МКВ от фибробластов с изначально отличающимися характеристиками. Часть МКВ являлась в основном изотропной с более тонкими и выровненными волокнами, но вся структура в целом была менее однородной. В анизотропных образцах отмечено увеличение лакунарности, волокна были более сонаправлены и имели меньшее число пересечений, чем изотропное МКВ. Такой профиль параметров МКВ соответствовал тому, что мы описали для коллагеновых волокон в холмах, что свидетельствовало о большей анизотропности коллагенового МКВ, тогда как структуры в долинах были более изотропными. Дополнительным подтверждением более высокой анизотропности волокон в холмах служило уменьшение их общей длины и площади волокон, что привело к увеличению лакунарности.

In vivo в нормальных и патологических тканях описаны различные паттерны упаковки МКВ. Известно, что выровненные линейные волокна МКВ обеспечивают сопротивление растяжению в направлении выравнивания, а также помогают направлять миграцию клеток. Переход изотропных изогнутых волокон к более выровненным характерен для агрессивных форм рака [32].

Анизотропность МКВ, полученного из культивируемых клеток, отражает неоднородность расположения волокон (таких, как коллаген) и других структурных компонентов МКВ, которые не ориентированы случайным образом, а выровнены в определенном направлении, что приводит к различиям в жесткости, прочности или других механических свойствах в зависимости от того, в каком направлении они измеряются [33]. В работе [33] проанализировано поведение фибробластов в течение недели после достижения контактного торможения. Авторы продемонстрировали, что выравнивание клеток и, как следствие, МКВ происходило еще до достижения монослоя. При дальнейшем культивировании обнаружено значимое снижение анизотропии, то есть коллагеновый каркас становился более упорядоченным (изотропным). Эти данные хорошо согласуются с нашими наблюдениями относительно увеличения изотропности фибриллярных структур МСК-ТПК, в том числе коллагеновых волокон.

Оценка морфологии является одним из наиболее широко используемых подходов для определения качества клеточного децеллюляризованного МКВ. В нашей работе впервые предложен комплексный подход к количественной характеристике волокон и показана его эффективность для сравнения свойств МКВ в разных экспериментальных условиях. Так, были охарактеризованы особенности МКВ после применения различных протоколов децеллюляризации [18]. В нашей обзорной статье [3] в качестве иллюстраций

приведены данные количественной оценки структур МКВ на изображениях, полученных с помощью различных микроскопических методов. Также была описана корреляция высокой жесткости МКВ, которая наблюдается в условиях гипоксии, с повышенной выровненностью волокон и увеличенной анизотропностью [34], что свидетельствует о биомеханических свойствах МКВ.

Заключение

В данной работе мы провели морфометрический анализ фазово-контрастных фибриллярных структур межклеточного вещества, а также коллагеновых волокон от мезенхимальных стромальных клеток на разных сроках культивирования. Мы показали, что при длительном культивировании клеток, достигших контактного торможения, не происходит изменения геометрических параметров фибриллярных структур межклеточного вещества, однако снижается лакулярность и анизотропность, в том числе основной составляющей – коллагеновых волокон. Анализ влияния характера упаковки фибриллярных структур межклеточного вещества на состав и свойства гликопротеинов и протеогликанов растворимой части представляет интерес с точки зрения регенеративной медицины для создания тканеинженерных конструкций.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Е.Р. Андреева, И.В. Андрианова.

Сбор и обработка материалов – А.Э. Мелик-Пашаев, Е.Р. Андреева.

Написание текста – Е.Р. Андреева, А.Э. Мелик-Пашаев.

Редактирование – Ю.А. Романов, С.В. Буравков, И.В. Андрианова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – E.R. Andreeva, I.V. Andrianova.

Collected the data and performed the analysis – A.E. Melik-Pashaev, E.R. Andreeva.

Wrote the paper – E.R. Andreeva, A.E. Melik-Pashaev.

Edited the manuscript – Yu.A. Romanov, S.V. Buravkov, I.V. Andrianova.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Gattazzo F, Urciuolo A, Bonaldo P. Extracellular matrix: a dynamic microenvironment for stem cell niche. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(8):2506–19. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.01.010.
2. Ragelle H, Naba A, Larson BL, Zhou F, Pijic M, Whittaker CA et al. Comprehensive proteomic characterization of stem cell-derived extracellular matrices. *Biomaterials*. 2017;128:147–59. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.008.
3. Melik-Pashaev AE, Matveeva DK, Buravkov SV, Atyakshin DA, Kochetova ES, Andreeva ER. Microscopy and image analysis of

- cell-derived decellularized extracellular matrix. *Cell Tiss Biol*. 2025;19:33–47. DOI: 10.1134/S1990519X25010043.
4. Zhang W, Yang J, Zhu Y, Sun X, Guo W, Liu X et al. Extracellular matrix derived by human umbilical cord-deposited mesenchymal stem cells accelerates chondrocyte proliferation and differentiation potential in vitro. *Cell Tissue Bank*. 2019;20(3):351–65. DOI: 10.1007/s10561-019-09774-7.
 5. Lu H, Hoshiba T, Kawazoe N, Chen G. Autologous extracellular matrix scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials*. 2011;32(10):2489–99. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.12.016.
 6. Ушаков Р.Е. Потенциал биомедицинского использования децеллюляризованных матриц культивируемых клеток. *Citologia*. 2023;65(1):11–19. DOI: 10.31857/S004137712301011X.
Ushakov RE. The potential of decellularized cell-derived matrices for biomedical applications. *Tsitologiya*. 2023;65(1):11–19 (In Russ.). DOI: 10.31857/S004137712301011X.
 7. Assunção M, Dehghan-Baniani D, Yiu CHK, Später T, Beyer S, Blocki A. Cell-derived extracellular matrix for tissue engineering and regenerative medicine. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:602009. DOI: 10.3389/fbioe.2020.602009.
 8. McAllister TN, Maruszewski M, Garrido SA, Wystrychowski W, Dusserre N, Marini A et al. Effectiveness of haemodialysis access with an autologous tissue-engineered vascular graft: a multicentre cohort study. *Lancet*. 2009;373(9673):1440–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60248-8.
 9. Zwolinski CM, Ellison KS, DePaola N, Thompson DM. Generation of cell-derived three dimensional extracellular matrix substrates from two dimensional endothelial cell cultures. *Tissue Eng Part C Methods*. 2011;17(5):589–95. DOI: 10.1089/ten.TEC.2010.0619.
 10. Roberts K, Schluns J, Walker A, Jones JD, Quinn KP, Hestekin J et al. Cell derived extracellular matrix fibers synthesized using sacrificial hollow fiber membranes. *Biomed Mater*. 2017;13(1):015023. DOI: 10.1088/1748-605X/aa895c.
 11. Wolchok JC, Tresco PA. The isolation of cell derived extracellular matrix constructs using sacrificial open-cell foams. *Biomaterials*. 2010;31(36):9595–603. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.08.072.
 12. Franco-Barraza J, Beacham DA, Amatangelo MD, Cukierman E. Preparation of extracellular matrices produced by cultured and primary fibroblasts. *Curr Protoc Cell Biol*. 2016;71:10.9.1–10.9.34. DOI: 10.1002/cpcb.2.
 13. Block T, Creech J, da Rocha AM, Marinkovic M, Ponce-Balbuena D, Jiménez-Vázquez EN et al. Human perinatal stem cell derived extracellular matrix enables rapid maturation of hiPSC-CM structural and functional phenotypes. *Sci Rep*. 2020;10(1):19071. DOI: 10.1038/s41598-020-76052-y.
 14. Holuigue H, Lorenc E, Chighizola M, Schulte C, Varinelli L, Dera-co M et al. Force sensing on cells and tissues by atomic force microscopy. *Sensors (Basel)*. 2022;22(6):2197. DOI: 10.3390/s22062197.
 15. Lu H, Hoshiba T, Kawazoe N, Chen G. Comparison of decellularization techniques for preparation of extracellular matrix scaffolds derived from three-dimensional cell culture. *J Biomed Mater Res A*. 2012;100(9):2507–16. DOI: 10.1002/jbm.a.34150.
 16. Riis S, Hansen AC, Johansen L, Lund K, Pedersen C, Pitsa A et al. Fabrication and characterization of extracellular matrix scaffolds obtained from adipose-derived stem cells. *Methods*. 2020;171:68–76. DOI: 10.1016/j.ymeth.2019.07.004.
 17. Viji Babu PK, Rianna C, Mirastschijski U, Radmacher M. Nano-mechanical mapping of interdependent cell and ECM mechanics by AFM force spectroscopy. *Sci Rep*. 2019;9(1):12317. DOI: 10.1038/s41598-019-48566-7.
 18. Kochetova ES, Matveeva DK, Melik-Pashayev AE, Andreeva ER, Romanov YuA, Buravkova LB. Selection of optimal protocol for decellularization of extracellular matrix of mesenchymal stromal cells of human umbilical cord tissue. *Bull Exp Biol Med*. 2025;178(4):535–40. DOI: 10.1007/s10517-025-06369-z.
 19. Wershof E, Park D, Barry DJ, Jenkins RP, Rullan A, Wilkins A et al. A FIJI macro for quantifying pattern in extracellular matrix. *Life Sci Alliance*. 2021;4(3):e202000880. DOI: 10.26508/lsa.202000880.
 20. Levi-Galibov O, Lavon H, Wassermann-Dozorets R, Pevsner-Fischer M, Mayer S, Wershof E et al. Heat Shock Factor 1-dependent extracellular matrix remodeling mediates the transition from chronic intestinal inflammation to colon cancer. *Nat Commun*. 2020;11(1):6245. DOI: 10.1038/s41467-020-20054-x.
 21. Trackman PC, Saxena D, Bais MV. TGF- β 1- and CCN2-stimulated sirius red assay for collagen accumulation in cultured cells. *Methods Mol Biol*. 2017;1489:481–5. DOI: 10.1007/978-1-4939-6430-7_39.
 22. Murphy KJ, Reed DA, Vennin C, Conway JRW, Nobis M, Yin JX et al. Intravital imaging technology guides FAK-mediated priming in pancreatic cancer precision medicine according to Merlin status. *Sci Adv*. 2021;7(40):eabh0363. DOI: 10.1126/sciadv.abh0363.
 23. Romanov YuA, Balashova EE, Volgina NE, Kabaeva NV, Dugina TN, Sukhikh GT. Optimized protocol for isolation of multipotent mesenchymal stromal cells of the human umbilical cord. *Bull Exp Biol Med*. 2015;160(1):148–54. DOI: 10.1007/s10517-015-3116-1.
 24. Liu Y, Keikhosravi A, Mehta GS, Drifka CR, Eliceiri KW. Methods for quantifying fibrillar collagen alignment. *Methods Mol Biol*. 2017;1627:429–51. DOI: 10.1007/978-1-4939-7113-8_28.
 25. Rezakhanliha R, Agianniotis A, Schrauwen JT, Griffa A, Sage D, Bouten CV et al. Experimental investigation of collagen waviness and orientation in the arterial adventitia using confocal laser scanning microscopy. *Biomech Model Mechanobiol*. 2012;11(3-4):461–73. DOI: 10.1007/s10237-011-0325-z.
 26. Majack RA. Beta-type transforming growth factor specifies organizational behavior in vascular smooth muscle cell cultures. *J Cell Biol*. 1987;105(1):465–71. DOI: 10.1083/jcb.105.1.465.
 27. Nimiritsky P, Novoseletskaia E, Ereminchev R, Alexandrushkina N, Karagyaur M, Vetrovoy O et al. Self-organization provides cell fate commitment in MSC sheet condensed areas via ROCK-dependent mechanism. *Biomedicines*. 2021;9(9):1192. DOI: 10.3390/biomedicines9091192.
 28. Gattazzo F, Urciuolo A, Bonaldo P. Extracellular matrix: a dynamic microenvironment for stem cell niche. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(8):2506–19. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.01.010.
 29. Ragelle H, Naba A, Larson BL, Zhou F, Prijic M, Whittaker CA et al. Comprehensive proteomic characterization of stem cell-derived extracellular matrices. *Biomaterials*. 2017;128:147–59. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.008.

30. *Lozito TP, Kuo CK, Taboas JM, Tuan RS.* Human mesenchymal stem cells express vascular cell phenotypes upon interaction with endothelial cell matrix. *J Cell Biochem.* 2009;107(4):714–22. DOI: 10.1002/jcb.22167.
31. *Yang L, Ge L, van Rijn P.* Synergistic effect of cell-derived extracellular matrices and topography on osteogenesis of mesenchymal stem cells. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020;12(23):25591–603. DOI: 10.1021/acsami.0c05012.
32. *Zeitoune AA, Luna JS, Salas KS, Erbes L, Cesar CL, Andrade LA et al.* Epithelial ovarian cancer diagnosis of second-harmonic generation images: a semiautomatic collagen fibers quantification protocol. *Cancer Inform.* 2017;16:1176935117690162. DOI: 10.1177/1176935117690162.
33. *Park D, Wershof E, Boeing S, Labernadie A, Jenkins RP, George S et al.* Extracellular matrix anisotropy is determined by TFAP2C-dependent regulation of cell collisions. *Nat Mater.* 2020;19(2):227–38. DOI: 10.1038/s41563-019-0504-3.
34. *Matveeva DK, Buravkov SV, Andreeva ER, Buravkova LB.* Hypoxic extracellular matrix preserves its competence after expansion of human MSCs under physiological hypoxia *in vitro*. *Biomimetics.* 2023;8(6):476. DOI: 10.3390/biomimetics8060476.

Информация об авторах

Алексей Эрнестович Мелик-Пашаев – младший научный сотрудник лаборатории клеточной физиологии ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Ирина Вячеславовна Андрианова – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной физиологии ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Юрий Аскольдович Романов – профессор, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ангиогенеза НИИ экспериментальной кардиологии НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова, директор по научным исследованиям банка пуповинной крови «КриоЦентр».

Сергей Валентинович Буравков – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии мышечной деятельности ГНЦ РФ – ИМБП РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории анализа изображений клеточных структур, факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова.

Елена Ромуальдовна Андреева – профессор, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной физиологии ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Author information

Alexey E. Melik-Pashaev – Junior Researcher, Laboratory of Cell Physiology, Institute of Biomedical Problems.

<https://orcid.org/0009-0002-1253-8177>

Irina V. Andrianova – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Cell Physiology, Institute of Biomedical Problems.

<https://orcid.org/0000-0002-4986-0920>

Yuri A. Romanov – Professor, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Angiology, Institute of Experimental Cardiology,

E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; Director of Scientific Research, Cord Blood Bank “CryoCenter”.

<https://orcid.org/0000-0003-3748-6860>

Sergey V. Buravkov – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Muscle Activity Physiology, Institute of Biomedical Problems;

Leading Researcher, Laboratory of Cell Structures Image Analysis, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University.

<https://orcid.org/0000-0002-1461-464X>

Elena R. Andreeva – Professor, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Cell Physiology, Institute of Biomedical Problems.

<https://orcid.org/0000-0002-1000-5804>

Влияние иммунокомпрометированной беременности крыс на морфологию селезенки у потомства в условиях экспериментального онкогенеза

О.М. Арлашкина¹, Г.Ю. Стручко², Л.М. Меркулова¹, М.Н. Михайлова¹

¹ ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

² ФГБОУ ВО Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия

Резюме. Введение. В современном мире продолжает увеличиваться число беременностей, протекающих на фоне вторичных иммунодефицитных состояний, вызванных как внутренними, так и внешними факторами, такими как инфекционные процессы, травмы, тяжелые операции и развитие опухолей. Недостаток знаний о воздействии различных иммунокомпрометирующих факторов до беременности на развитие иммунных органов ставит задачи по дальнейшему поиску новых данных. Цель исследования – оценить морфологическую структуру селезенки и пролиферативную активность ее клеток у потомства иммунокомпрометированных крыс-самок в условиях экспериментально смоделированного онкогенеза.

Материалы и методы. С помощью классических морфологических подходов (окрашивание гематоксилином и эозином) и специфического иммуногистохимического маркера пролиферации Ki67 проведено исследование селезенки 150 крыс – потомства интактных и иммунокомпрометированных особей без воздействия и в условиях постнатального введения канцерогена 1,2-диметилгидразина. В качестве иммунокомпрометирующего фактора была выбрана спленэктомия, которую проводили крысам-самкам за 1 месяц до зачатия.

Результаты. У потомства иммунокомпрометированных крыс-самок значительно сокращается доля структур селезенки, относящихся к ее белой пульпе, – в 1,75 раза ($p < 0,01$), при этом количество лимфоидных узелков больших размеров уменьшается на 8,05% ($p < 0,01$). На фоне роста опухоли в толстой кишке у потомства крыс-самок, перенесших спленэктомию, гипоплазия белой пульпы селезенки более выражена, чем у потомства крыс, чья беременность протекала без особенностей. Также при развитии аденокарциномы у потомства иммунокомпрометированных крыс в селезенке более значительно уменьшается численность Ki67+ клеток, в первую очередь в герминативных центрах лимфоидных узелков.

Заключение. У потомства крыс, чья беременность протекала на фоне иммунокомпрометированного состояния, наблюдаются гипопластические изменения в белой пульпе селезенки. При онкогенезе у такого потомства происходит более выраженное сокращение интенсивности клеточной пролиферации с одновременным уменьшением количества вторичных лимфоидных узелков и площади белой пульпы, что может быть одним из признаков иммунодефицитного состояния, которое в дальнейшем приводит к прогрессированию опухоли.

Ключевые слова: селезенка, беременность, иммунодефицит, Ki67, опухоль, онкогенез

Для корреспонденции: Марина Николаевна Михайлова. E-mail: mar3007@mail.ru

Для цитирования: Арлашкина О.М., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Михайлова М.Н. Влияние иммунокомпрометированной беременности крыс на морфологию селезенки у потомства в условиях экспериментального онкогенеза. Клини. эксп. морфология. 2025;14(6):40–50. DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.40-50.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 04.08.2025. Получена после рецензирования 10.09.2025. Принята в печать 29.09.2025.

Effects of immunosuppressed pregnancy on offspring spleen morphology in a rat model of experimental oncogenesis

O.M. Arlashkina¹, G.Yu. Struchko², L.M. Merkulova¹, M.N. Mikhailova¹

¹ IN Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

² Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

Abstract. Introduction. Nowadays, the number of immunosuppressed pregnancies is increasing. Immunosuppressed pregnancy can be caused by internal and external factors, such as infectious processes, injuries, severe operations, and tumors. Limited knowledge about the effects of various immunosuppres-

sing conditions during pregnancy on the development of immune organs in offspring poses challenges for scientists and highlights the need for further investigation. The study aimed to evaluate the spleen morphological structure and cell proliferation in the offspring of immunosuppressed female rats under experimental carcinogenesis.

Materials and methods. Using H&E staining and Ki-67 as an immunohistochemical marker for cell proliferation, we examined 150 spleens of offspring of intact and immunosuppressed rats with and without post-natal exposure to the carcinogen 1,2-dimethylhydrazine. Immunosuppression was induced by splenectomy performed in female rats one month before mating.

Results. In the offspring of immunosuppressed female rats, the proportion of white pulp decreases by 1.75 times ($p < 0.01$), whereas the proportion of large lymphoid nodules decreases by 8.05% ($p < 0.01$). During tumor growth in the colon, the offspring of splenectomized females showed more pronounced hypoplasia of the white pulp compared to that of the offspring of rats whose pregnancies proceeded normally. In addition, in the offspring of immunosuppressed females that developed adenocarcinoma, the number of Ki-67+ cells in the spleen, primarily in the germinal centers of lymphoid nodules, was markedly lower.

Conclusion. The offspring of rats with immunosuppressed pregnancies exhibited hypoplastic changes in the white pulp. During oncogenesis, these offspring showed a more pronounced reduction in cell proliferation activity, accompanied by a decrease in the number of secondary lymphoid nodules and the white pulp area. These changes may indicate immunodeficiency that contributes to tumor progression.

Keywords: spleen, pregnancy, immunodeficiency, Ki-67, tumor, oncogenesis

Corresponding author: Marina N. Mikhailova. E-mail: mar3007@mail.ru

For citation: Arlashkina O.M., Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Mikhailova M.N. Effects of immunosuppressed pregnancy on offspring spleen morphology in a rat model of experimental oncogenesis. Clin. exp. morphology. 2025;14(6):40–50 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.40-50.

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

Received 04.08.2025. **Received in revised form** 10.09.2025. **Accepted** 29.09.2025.

Введение

Будущее современного общества в значительной степени зависит от здоровья новорожденных и детей, что отражает и определяет здоровье всего населения в целом. Увеличение показателей заболеваемости среди детского населения является логичным следствием снижения уровня общего здоровья женщин детородного возраста [1, 2]. Состояние здоровья женщин зависит от множества факторов, которые косвенно или напрямую влияют на течение беременности [3, 4]. В настоящее время сохраняется увеличение числа беременностей, протекающих на фоне вторичных иммунодефицитных состояний, вызванных как внутренними, так и внешними факторами, в том числе инфекционными процессами, хроническими заболеваниями, приемом лекарственных препаратов на постоянной основе, травмами, оперативными вмешательствами и развитием опухолей. Во время пандемии COVID-19 значительное число беременностей было скомпрометировано течением новой коронавирусной инфекции [5]. Сведений о влиянии такого состояния иммуносупрессии во время беременности на развитие иммунных органов у потомства недостаточно, а затруднения в воспроизведении соответствующей экспериментальной модели заставляют ученых продолжать поиск новых данных. Зная максимально полный патогенез влияния различных иммунодефицитных состояний на развитие иммунных органов у плода, можно снизить высокий уровень управляемой патологии детского возраста путем адекватной прегравидарной подготовки женщины.

Как известно, состояние иммунной системы матери до беременности и во время нее имеет решающее значение для пренатального программирования иммунного статуса у зародыша, которое будет играть большую роль в становлении иммунитета и после рождения ребенка [3, 6]. Индивидуальные черты строения и функционирования иммунных органов матери зародыш наследует через так называемый эпигенетический материнский иммунный импринтинг [7]. Этот механизм обеспечивает будущему потомству превентивную иммунную резистентность к наиболее часто встречающимся антигенам [3, 8], сбой в нем могут приводить к появлению аллергии, аутоиммунной патологии и даже развитию опухолей у ребенка [3, 4]. Несмотря на то, что механизмы влияния состояния иммунной системы матери до беременности и во время внутриутробного периода на развитие иммунных органов плода изучаются в экспериментальных условиях на лабораторных животных на протяжении многих лет [9–11], в этой проблеме еще много белых пятен.

Одной из самых чувствительных к действию внешних и внутренних факторов в организме является иммунная система, важным звеном которой служит селезенка. Ее уникальное строение позволяет совмещать функции лимфоидного органа и органа гемопоэза [9, 12, 13]. Это самый крупный лимфоидный орган, который при возникновении опухоли становится источником клеток ее микроокружения. К ним относятся селезеночные макрофаги и дендритные клетки, а также В- и Т-лимфоциты [14–16]. Возможно, они участвуют

в формировании так называемых третичных лимфоидных структур (ТЛС) в самой опухоли, непосредственно влияющих на рост, прогрессирование и метастазирование рака [17, 18]. Влияние селезенки на онкогенез недостаточно изучено, и до сих пор у ученых нет полного понимания роли клеток селезенки в феномене крайне редкого метастазирования в нее при канцерогенезе [19, 20]. Больше того, многие клиницисты до сих пор не понимают уникальность селезенки, вследствие чего спленэктомия наряду с аппендэктомией рассматривается как вмешательство, не имеющее серьезных последствий [21, 22]. Тем не менее существует множество данных о высокой значимости спленэктомии в развитии иммунодефицитных состояний [21, 23–25] и усугублении онкогенеза [18, 20]. Качество формирования противоопухолевого иммунного ответа во многом зависит от пролиферации Т- и В-лимфоцитов в иммунокомпетентных компартментах селезенки [15, 26].

Цель исследования – оценить морфологическую структуру селезенки и пролиферативную активность ее клеток на фоне экспериментального онкогенеза у потомства иммунокомпрометированных крыс-самок.

Материалы и методы

Исследование проведено на 150 белых нелинейных крысах-самцах, распределенных на четыре группы: 1-я – потомство интактных крыс (контроль), $n=30$; 2-я – потомство иммунокомпрометированных крыс-самок, $n=40$; 3-я – потомство интактных крыс-самок, у которых был смоделирован канцерогенез, $n=40$; 4-я – потомство иммунокомпрометированных крыс-самок, у которых также был вызван канцерогенез, $n=40$. В качестве иммунокомпрометирующего фактора была выбрана спленэктомия, которую проводили крысам-самкам за 1 месяц до спаривания. Потомство интактных крыс получали от спаривания интактных самок с интактными самцами. По достижении возраста 1 месяц потомству интактных и иммунокомпрометированных крыс для моделирования аденокарциномы толстой кишки вводили канцероген 1,2-диметилгидразин (Acros Organics, Бельгия) согласно R.F. Jacoby et al. (1991). Водный раствор 1,2-диметилгидразина вводили один раз в неделю интраперитонеально в дозе 20 мг/кг в течение 4 недель (общая курсовая доза составила 80 мг/кг). Для того чтобы нивелировать воздействие стрессового фактора на результаты от инъекций канцерогена, крысам группы контроля интраперитонеально вводили 0,9% раствор NaCl по 0,5 мл с той же периодичностью, что и канцероген. Через 4 месяца после окончания курса инъекций животных декапитировали. Все манипуляции с крысами проводили согласно требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов (Страсбург, 1986). Исследование одобрено на заседании локального этического комитета медицинского факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова (протокол № 20-01 от 29.01.2020).

Для гистологического исследования парафиновые срезы селезенки окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. С помощью цифровой фотокамеры Canon DS126191 (Canon, Тайвань), люминесцентного микроскопа «Микромед 3 Люм» («Микромед», Россия) и программы «Микро-Анализ» (Labor-Microscopes, Россия) на полученных цифровых снимках оценивали стромально-паренхиматозное отношение, соотношение белой и красной пульпы, долю первичных и вторичных лимфоидных узелков.

Для идентификации клеточной пролиферации парафиновые срезы селезенки толщиной 4 мкм окрашивали иммуногистохимически с использованием моноклонального антитела к маркеру клеточной пролиферации Ki67 (клон MM-1, Santa Cruz Biotechnology, США) с применением системы визуализации Leica ChromoPlex™ 1 Dual Detection for BOND (Leica Biosystems, Германия) и докраски гематоксилином. Для оценки выраженности реакции на Ki67 проводили подсчет позитивно окрашенных (коричневым цветом) ядер с последующим расчетом индекса пролиферации (IKi67) по формуле $IKi67 = (n/N) \times 100$, выражаемого в процентах, где n – число позитивных ядер к белку Ki67, N – общее число ядер в поле зрения микроскопа. Подсчеты проводили на микрофотографиях при $\times 900$ в 10 случайных полях зрения каждого среза с учетом только ядерного окрашивания без анализа его интенсивности и особенностей прокрашивания ядер. Подсчет клеток в герминативных центрах белой пульпы селезенки осуществляли отдельно, выбирая в них при этом участки с наибольшим уровнем выраженности реакции на Ki67 [27].

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Были использованы стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Для определения типа распределения применяли критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении данных брали t -критерий Стьюдента и такие стандартные показатели, как средняя арифметическая величина M и средняя ошибка средней арифметической величины m . При распределении, отличающемся от нормального, использовали U -критерий Манна–Уитни для двух групп и Краскела–Уоллиса при сравнении трех исследуемых групп, при этом выборки описывали через медиану (Me), нижний и верхний квартили ($Q1$ и $Q3$). Статистически значимыми считали различия между группами при $p < 0,01$.

Результаты

На окрашенных гематоксилином и эозином срезах селезенки крыс контрольной группы имела типичную картину с хорошо выраженными структурами белой, красной пульпы и немногочисленного стромального компонента в виде светло-розовой капсулы и соединительнотканых трабекул в толще красной пульпы (рис. 1 А). Красная пульпа была равномерно оксифиль-

ная, умеренного кровенаполнения, доля ее площади со структурами стромального компонента – около 80%. Доля белой пульпы, представленной периартериальными лимфоидными муфтами (ПАЛМ) и лимфоидными узелками (ЛУ), составила около 20%. ПАЛМ в основ-

ном представлены лимфоцитами, а также крупными клетками, которые могут относиться к интердигитальным дендритным клеткам или к макрофагам. Среди ЛУ присутствовали как первичные, так и вторичные. Первичные ЛУ имели округлую или овальную форму,

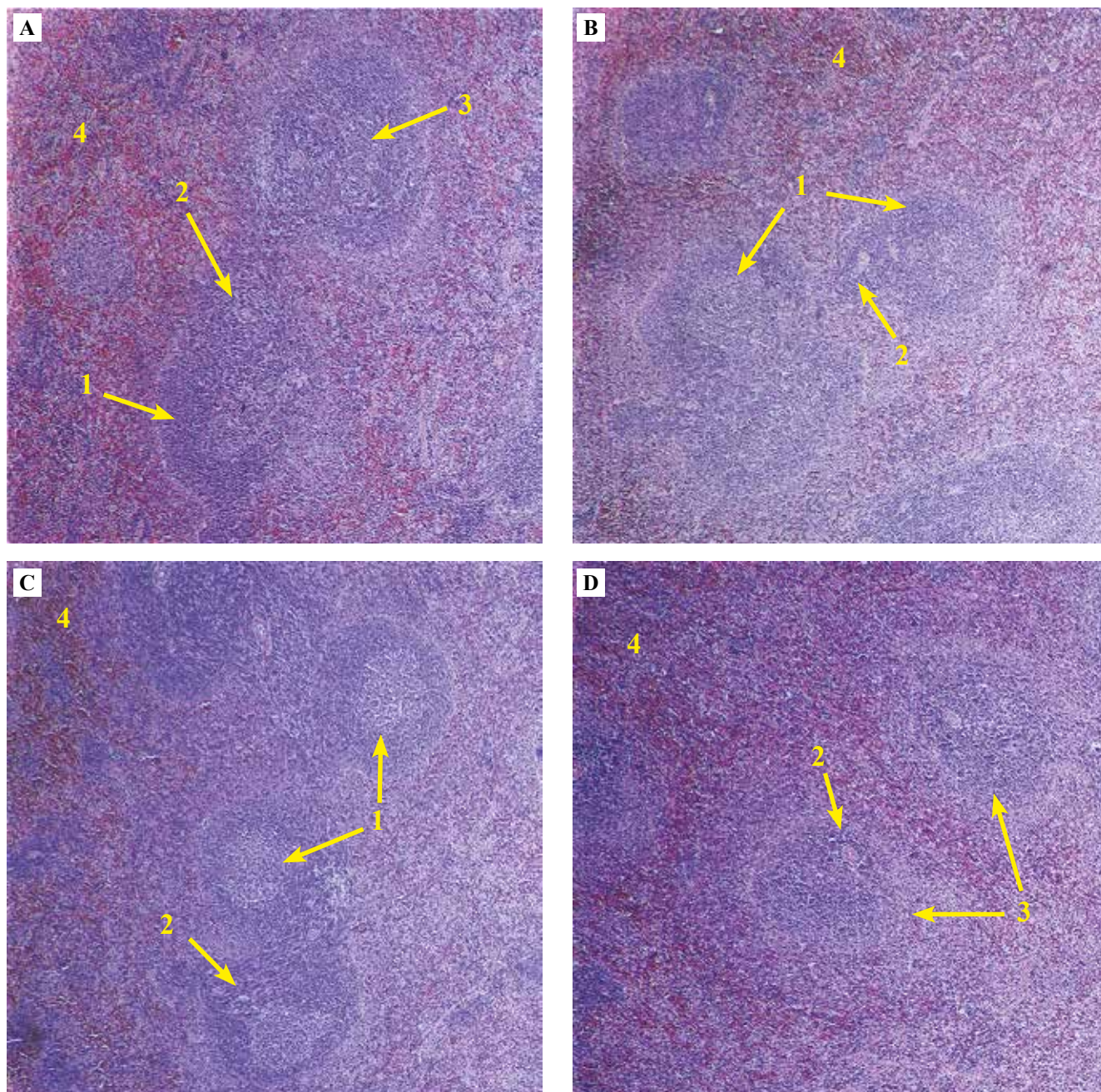


Рис. 1. Селезенка крыс контрольной группы (А) типичного строения; у потомства иммунокомпрометированных крыс-самок с полнокровием красной пульпы (В); при канцерогенезе у потомства intactных крыс-самок – неравномерное кровенаполнение красной пульпы, увеличение числа ЛУ в поле зрения (С); при канцерогенезе у потомства иммунокомпрометированных крыс-самок – неравномерное кровенаполнение красной пульпы, стертая зональность ЛУ (D). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

1 – вторичные лимфоидные узелки, 2 – ПАЛМ, 3 – первичные лимфоидные узелки, 4 – красная пульпа

Fig. 1. The spleen of control group rats (A) has a typical structure; in the offspring of immunosuppressed female rats, it has congestion of the red pulp (B); in the offspring of intact female rats with carcinogenesis, there is uneven blood flow in the red pulp and an increase in the number of lymphoid nodules in the field of vision (C); in the offspring of immunosuppressed female rats with carcinogenesis, there is uneven blood flow in the red pulp and a blurred zonation of the lymphoid nodules (D). H&E stain, $\times 100$
1 – secondary lymphoid nodules, 2 – periarteriolar lymphoid sheaths, 3 – primary lymphoid nodules, 4 – red pulp

четкие края и равномерную базофильную окраску за счет преобладающей в них популяции клеток – лимфоцитов. Вторичные ЛУ отличались от первичных ЛУ большими размерами и характерным зональным строением с четкой дифференцировкой на светлый герминативный центр, ПАЛМ, мантийную и маргинальную зоны. Отношение числа первичных ЛУ к вторичным ЛУ составило 1:2,6. Размеры ЛУ сильно варьировали, поэтому мы дифференцировали ЛУ больших размеров (с диаметром более 500 мкм), ЛУ средних размеров (от 300 до 500 мкм) и ЛУ маленького размера (менее 300 мкм). Отношение между ними представлено в таблице 1. При иммуногистохимической обработке срезов селезенки моноклональными антителами к ядерному белку клеточной пролиферации Ki67 выявлено, что такие клетки наиболее многочисленны и плотно расположены друг к другу в герминативных центрах узелков (рис. 2 А). В красной пульпе Ki67+ клетки были расположены диффузно, их численность меньше, чем в бе-

лой пульпе (рис. 3 А). Пролиферативная активность клеток наименьшая в мантийной и маргинальной зонах вторичных ЛУ, там обнаруживались лишь единичные клетки, дающие положительную реакцию к Ki67.

В ходе исследования выявлено, что общегистологическое строение селезенки у потомства иммунокомпрометированных крыс обладает рядом особенностей. Красная пульпа имеет ярко-красную окраску за счет полнокровия ее сосудов. Площадь белой пульпы уменьшена в 1,75 раза ($p<0,01$). Округлая форма первичных ЛУ меняется на неправильную, границы между зонами у вторичных ЛУ становятся несколько стертыми (рис. 1 В). Увеличивается доля ЛУ маленьких размеров в 4 раза ($p<0,01$), а доля крупных, напротив, уменьшается на 8,05% ($p<0,01$). Отношение первичных ЛУ ко вторичным ЛУ составляет 1:1,6 ($p<0,01$) за счет значимого сокращения числа вторичных ЛУ (табл. 1).

Выраженность реакции на Ki67+ в клетках белой пульпы также превалирует над ее интенсивнос-

Таблица 1 | Table 1

Морфометрические показатели селезенки без воздействия и при онкогенезе у потомства интактных и иммунокомпрометированных крыс | Morphometric parameters of the spleen in the offspring of intact and immunosuppressed rats under normal conditions and in oncogenesis

Морфометрические показатели Morphometric indices	Контрольная группа Control group, Me (Q1; Q3)	Потомство иммунокомпрометированных крыс-самок Offspring of immunosuppressed female rats, Me (Q1; Q3)	Онкогенез у потомства интактных крыс-самок Oncogenesis in the offspring of intact female rats, Me (Q1; Q3)	Онкогенез у потомства иммунокомпрометированных крыс-самок Oncogenesis in the offspring of immunosuppressed female rats, Me (Q1; Q3)
Площадь белой пульпы, % Area of the white pulp, %	21 (15; 32)	12 (10; 27) $p=0,007924^*$	11,5 (10; 20,5) $p=0,000012^{**}$	9 (8; 10) $p=0,000000...^{**}$
Площадь красной пульпы и стромы, % Area of the red pulp and stroma, %	80 (68; 89)	82 (77; 92) $p=0,001234^{**}$	88 (68; 94,02) $p=0,0000199^{**}$	90 (72,2; 98) $p=0,000000...^{**}$
Доля крупных ЛУ, % Share of large LN, %	65,25 (63,3; 67,8)	57,2 (55,3; 58,9) $p=0,000008^{**}$	46,45 (44,5; 48,5) $p=0,000000...^{**}$	13,95 (12,6; 16,8) $p=0,000000...^{**}$
Доля средних ЛУ, % Share of medium LN, %	32,6 (31,3; 34,4)	34,105 (32,7; 35,6) $p=0,119160312$	45,0 (42,4; 47,67) $p=0,000000...^{**}$	67,5 (65,87; 70,08) $p=0,000000...^{**}$
Доля мелких ЛУ, % Share of small LN, %	1,96 (1,88; 2,05)	8,05 (7,05; 9,01) $p=0,000000...^{**}$	8,1 (7,9; 9,06) $p=0,000000...^{**}$	17,8 (17,09; 19,07) $p=0,000000...^{**}$
Отношение первичных ЛУ к вторичным ЛУ Primary to secondary LN ratio	1:2,6	1:1,6	1:1,5	1:0,5

ЛУ – лимфоидные узелки | LN – lymphoid nodules

Различия по сравнению с группой контроля достоверны при $p<0,01$ (*) или $p<0,001$ (**) | The differences compared to the control group are significant at $p<0.01$ (*) or $p<0.001$ (**)

тью в красной пульпе (рис. 2 В и 3 В). Индекс пролиферативной активности в герминативных центрах ЛУ изменяется незначительно (табл. 2). В красной пульпе в результате увеличения числа Ki67+ клеток в поле зрения (рис. 2 В) достоверно возрастает IKi-67 (табл. 2).

Экспериментальный онкогенез, индуцированный введением 1,2-диметилгидразина, у потомства интактных и иммунокомпрометированных крыс отличается. Выявлено, что у потомства иммунокомпрометированных крыс-самок аденокарциномы толстой кишки развиваются на 15% чаще, чем у потомства интактных крыс. При этом у потомства иммунокомпрометированных крыс 52% аденокарцином составили высокодифференцированные опухоли, 41% – умереннодифференцированные, а 7% – низкодифференцированные. У потомства интактных крыс на долю высокодифференцированных и умереннодифференцированных аденокарцином пришлось 63 и 37%, соответственно.

Низкодифференцированные опухоли в этой группе исследования не выявлены.

На фоне канцерогенеза у потомства интактных крыс селезенка претерпевает следующие изменения. Красная пульпа отличается неравномерным кровенаполнением (рис. 1 С), ее площадь на 8% больше, чем у группы контроля ($p < 0,01$) (табл. 1). В белой пульпе увеличивается общее количество ЛУ в одном поле зрения (рис. 1 С), преимущественно за счет ЛУ маленького и среднего размера, их доля от общего числа ЛУ составляет 8 и 45%, соответственно. Доля ЛУ больших размеров сократилась в 1,6 раза и составила всего 47%. Следовательно, изменилось отношение первичных ЛУ ко вторичным, что свидетельствует об уменьшении количества последних. В герминативных центрах ЛУ клетки, экспрессирующие Ki67, расположены менее компактно (рис. 2 С), в 2 раза уменьшается IKi67 (табл. 2). В красной пульпе численность пролиферирующих клеток незначительно уменьши-

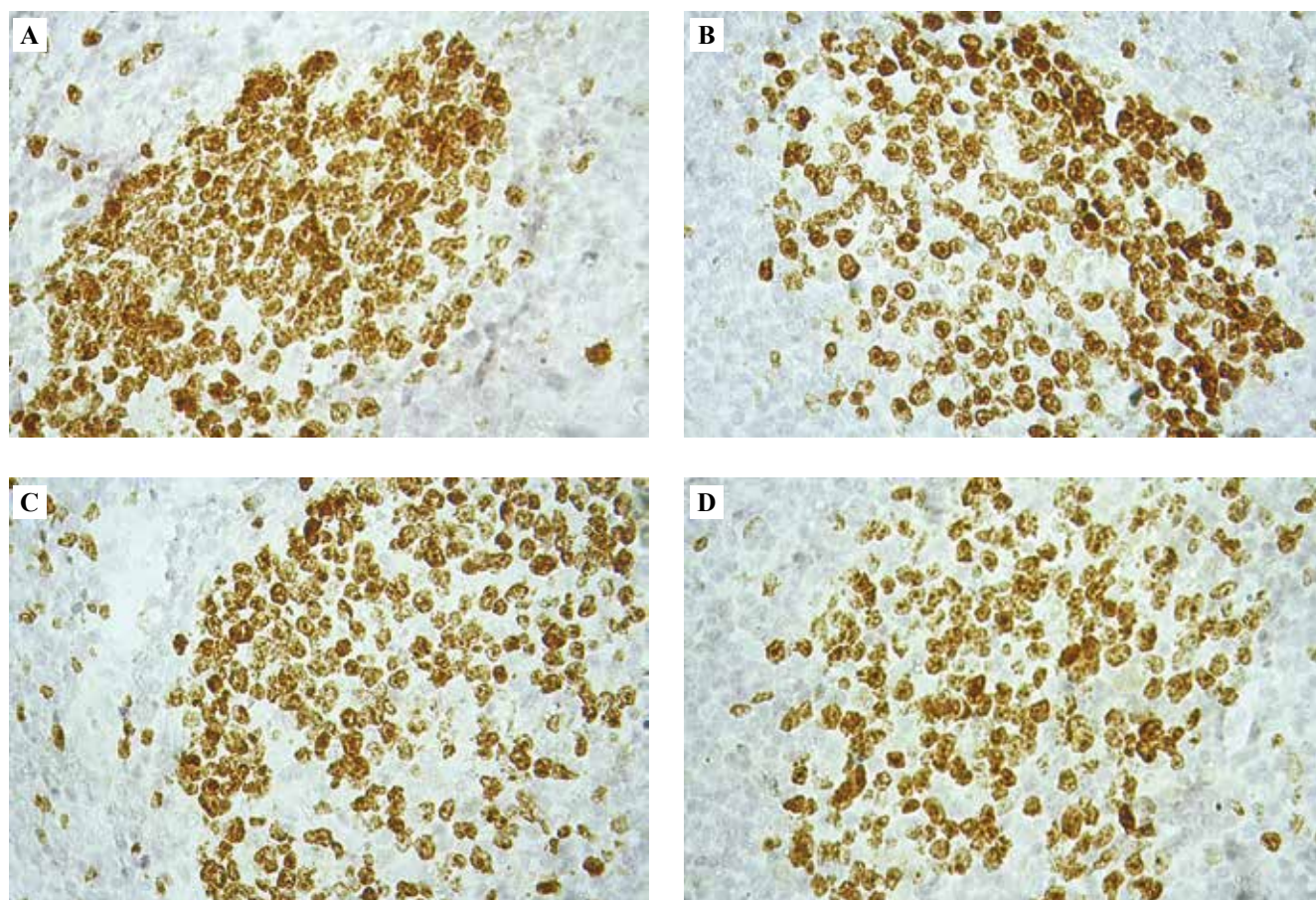


Рис. 2. Ki-67+ клетки (окрашены коричневым цветом) в герминативном центре лимфоидного узелка селезенки у крыс контрольной группы (А); уменьшение числа Ki-67+ клеток у потомства иммунокомпрометированных крыс-самок (В); при канцерогенезе у потомства интактных крыс-самок (С) и у потомства иммунокомпрометированных крыс-самок (D). Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 900$

Fig. 2. Ki-67+ cells (stained brown) in the germinal center of the lymphoid nodule of the spleen in rats of the control group (A); decrease in the number of Ki-67+ cells in the offspring of immunosuppressed female rats (B); in the offspring of intact female rats (C) and in the offspring of immunosuppressed female rats (D). IHC, $\times 900$

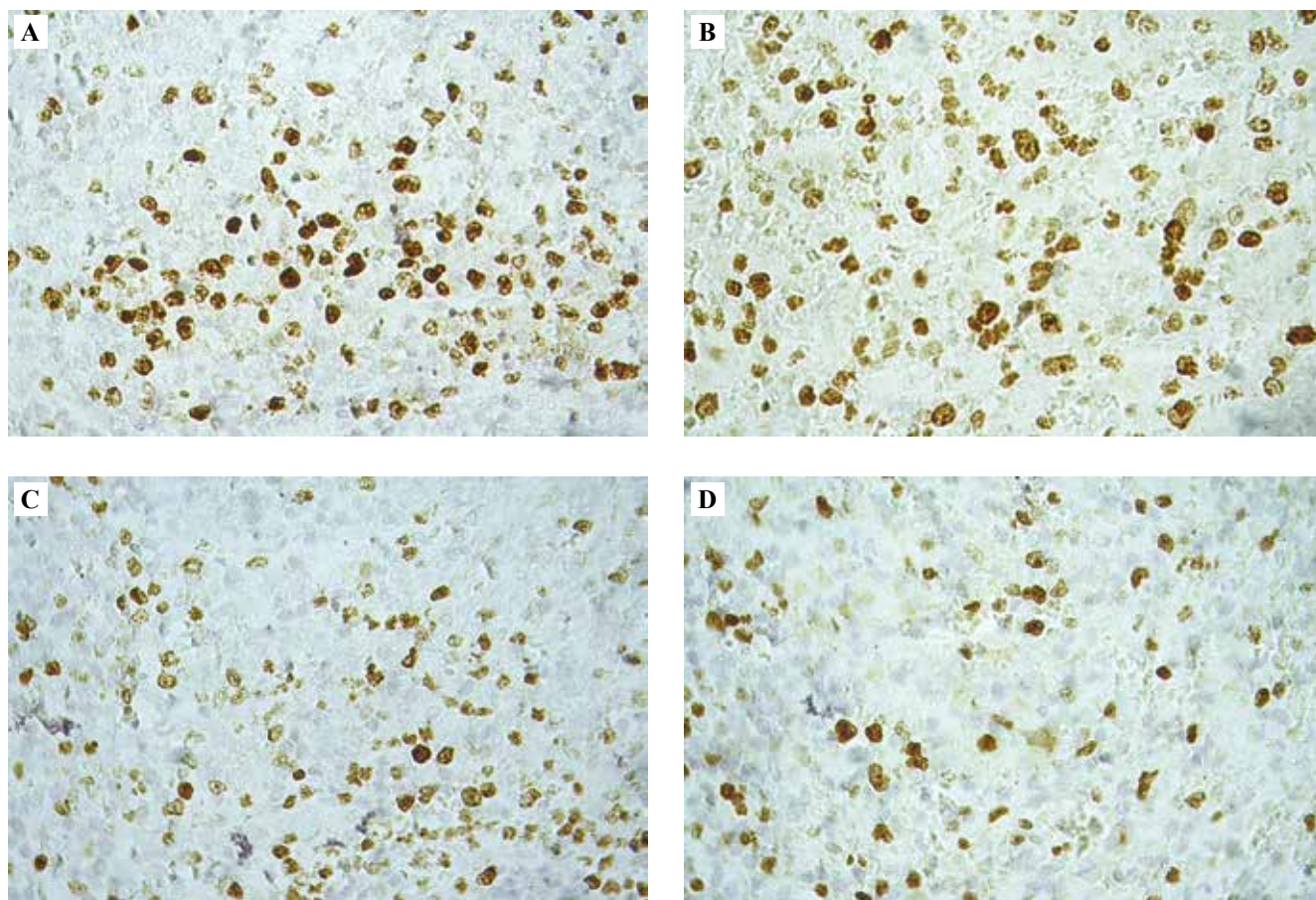


Рис. 3. Ki-67+ клетки (окрашены коричневым цветом) в красной пульпе селезенки у крыс контрольной группы (А); увеличение числа этих клеток у потомства иммунокомпрометированных крыс-самок (В); их незначительное уменьшение при канцерогенезе у потомства интактных крыс-самок (С) и у потомства иммунокомпрометированных крыс-самок (D). Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 900$

Fig. 3. Ki-67+ cells (stained brown) in the red pulp of the spleen in control rats (A); increase in the number of cells in the offspring of immunosuppressed female rats (B); a slight decrease in the number of Ki-67+ cells during carcinogenesis in the offspring of intact female rats (C) and in the offspring of immunosuppressed female rats (D). IHC, $\times 900$

лась (рис. 3 С), а индекс пролиферации остался практически неизменным.

При развитии рака у потомства иммунокомпрометированных крыс микроскопическая картина селезенки характеризуется нечеткостью границ белой пульпы, неравномерной оксифильной окраской красной пульпы с чередованием бледных и ярких, полнокровных, зон (рис. 1 D). Площадь белой пульпы значительно уменьшена и составляет всего 9%, что в 2,3 меньше, чем у группы контроля ($p < 0,01$) (табл. 1). Общая площадь красной пульпы и стромы на 10% больше, чем у контрольной группы исследования ($p < 0,01$). ЛУ белой пульпы существенно меньше в размере, имеют нечеткие контуры, зональность резко стерта (рис. 1 D). Дифференцировка первичных и вторичных ЛУ затруднена ввиду неярко выраженного герминативного центра у последних (рис. 1 D). Соединительнотканная капсула и трабекулы утолщены. Доля ЛУ большого размера сократилась в 5 раз, а

среднего и маленького размера, с небольшими центрами размножения или вовсе без них, наоборот, увеличилась в 2 и 10 раз, соответственно ($p < 0,01$) (табл. 1). Таким образом, на фоне онкогенеза в толстой кишке доля крупных узелков в селезенке является наименьшей по сравнению с другими группами исследования, а доля мелких и средних – наибольшей. Отношение первичных ЛУ ко вторичным из-за трудности их дифференцировки между собой составляет всего 1:0,5, что существенно меньше, чем у контрольной группы исследования.

В герминативных центрах вторичных ЛУ значительно сокращается доля пролиферирующих клеток с реакцией на Ki67 (рис. 2 D). Клеточная пролиферация уменьшилась не только по сравнению с контрольной группой, но и по сравнению с потомством интактных крыс, у которых также был моделирован канцерогенез (табл. 2). В красной пульпе доля Ki67+ клеток изменяется статистически незначимо (рис. 3 D).

Таблица 2 | Table 2

Индекс пролиферации клеток селезенки без воздействия и при онкогенезе у потомства intactных и иммунокомпрометированных крыс | Proliferation index of splenic cells in the offspring of intact and immunosuppressed rats under normal conditions and in oncogenesis

Индекс пролиферации Proliferation index	Контрольная группа Control group, Me (Q1; Q3)	Потомство иммунокомпрометированных крыс-самок Offspring of immunosuppressed female rats, Me (Q1; Q3)	Онкогенез у потомства intactных крыс-самок Oncogenesis in the offspring of intact female rats, Me (Q1; Q3)	Онкогенез у потомства иммунокомпрометированных крыс-самок Oncogenesis in the offspring of immunosuppressed female rats, Me (Q1; Q3)
IKi-67 в белой пульпе, % Ki-67 index in the white pulp, %	38,06 (27,58; 49,655)	24,25 (21,68; 31,63) p=0,027494	19,26 (17,25; 23,25) p=0,00034**	17,95 (15,13; 20,13) p=0,000102**
IKi-67 в красной пульпе, % Ki-67 index in the red pulp, %	10,73 (8,74; 11,14)	16,79 (14,7; 20,19) p=0,000118**	9,85 (8,62; 10,46) p=0,525374043	11,44 (8,82; 14,2) p=0,394685546

IKi-67 – индекс пролиферации

Различия по сравнению с группой контроля достоверны при $p < 0,01$ (*) или $p < 0,001$ (**) | The differences compared to the control group are significant at $p < 0.01$ (*) or $p < 0.001$ (**)

Обсуждение

В текущем исследовании удаление селезенки у крыс-самок послужило серьезным иммунокомпрометирующим воздействием перед тем как у них наступила беременность. Факт супрессивного влияния спленэктомии на иммунитет подтверждается многочисленными исследованиями [25, 28–30], по данным которых известно, что после подобного вмешательства происходит снижение концентрации в крови иммуноглобулинов, в результате чего падает опсонизирующая и фагоцитарная активность крови. В сыворотке уменьшается содержание CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD45RA+ лимфоцитов, компонентов комплемента, возрастает концентрация CD16+, CD57+, NK-клеток и провоспалительных цитокинов [25, 29]. В ходе работы было выявлено, что протекание беременности на фоне аналогичного иммунокомпрометирующего состояния, также вызванного спленэктомией, приводит у потомства к некоторым изменениям в селезенке, касающимся ее микроскопического строения: уменьшается площадь белой пульпы, увеличивается площадь красной пульпы и стромального компонента, уменьшается число вторичных иммуноактивных лимфоидных узелков белой пульпы. По нашему мнению, подобные изменения в селезенке связаны с ее отставанием в развитии и замедлением трансформации из органа кроветворения в орган иммунной системы [9, 11, 26]. Стоит отметить, что индекс пролиферации клеток белой пульпы при этом меняется незначительно, что можно расценить, по нашему мнению, как сохранение пролиферативной активности клеток селезенки при данном состоянии. Однако герминативные центры вторичных ЛУ селезенки потомства оказались наиболее чувствительными к действию такого иммунокомпрометирующего фактора,

как спленэктомия, на материнский организм. При этом IKi67 в красной пульпе, напротив, значимо увеличен, что может свидетельствовать о напряженности экстрамедуллярного гемопоэза.

В данной работе предпринята попытка выяснить, влияют ли подобные вмешательства в иммунную систему матери до беременности на микроструктуру селезенки и пролиферативную активность ее клеток у потомства на фоне канцерогенеза в толстой кишке. Показано, что при развитии опухоли в толстой кишке наибольшие изменения претерпевает селезенка именно у потомства иммунокомпрометированных крыс. По сравнению с потомством intactных животных у него более выражена гипоплазия белой пульпы, более значимо увеличивается доля красной пульпы и стромы, значительно сокращается доля вторичных ЛУ, в герминативных центрах которых был зафиксирован самый наименьший показатель IKi67. В красной пульпе индекс пролиферации у них изменяется незначительно, что может свидетельствовать о пониженной реактивности структур селезенки, участвующих в экстрамедуллярном гемопоэзе, на фоне канцерогенеза. Следует отметить, что ЛУ селезенки по структуре и клеточному составу схожи с ТЛС, которые появляются в опухолях или хронически воспаленных тканях. При этом наличие в их герминативных центрах Ki67+ клеток является признаком зрелости данных структур и связано с улучшением прогноза и выживаемости при колоректальном раке, и, наоборот, отсутствие зрелых ТЛС (без пролиферирующих герминативных центров) в опухоли было определено как неблагоприятный прогностический индикатор [18]. В нашем случае первичные ЛУ без центров размножения и Ki67+ клеток можно сравнить с незрелыми ТЛС, а вторичные, содержащие Ki67+ герминативные центры, со зрелыми ТЛС,

поэтому более выраженное снижение интенсивности клеточной пролиферации в селезенке у потомства иммунокомпрометированных самок наряду с уменьшением численности вторичных ЛУ и площади белой пульпы может быть одним из предикторов иммунодефицитного состояния, которое в дальнейшем приводит к прогрессированию опухоли.

По нашему мнению, удаление селезенки незадолго до наступления беременности приводит к недостаточности всех звеньев иммунитета у матери, а в дальнейшем негативно влияет на закладку и развитие иммунных органов у потомства [3, 11, 26, 29, 31]. Одной из причин выраженного иммунодефицита у самок после спленэктомии может быть устойчивое увеличение у них в крови уровня кортизола, который регистрируется даже в отдаленные сроки после операции [11, 23]. Соответственно, недостаточная пассивная иммунизация потомства спленэктомированных крыс-самок вследствие вторичного иммунодефицитного состояния сначала в эмбриональный период через плаценту, а затем в период новорожденности через материнское молоко также нарушает процессы становления иммунной системы у потомства [6, 7]. Вероятно, все это приводит к задержке в развитии селезенки и ее незрелости в постэмбриональный период, что, в свою очередь, становится причиной ослабления противоопухолевого иммунного ответа у потомства иммунокомпрометированных крыс.

Заключение

В ходе эксперимента выявлено, что у потомства, рожденного от иммунокомпрометированных вследствие спленэктомии крыс, селезенка характеризуется гипопластическими процессами функционально значимой белой пульпы в виде сокращения ее общей площади, уменьшения количества крупных лимфоидных узелков и иммуноактивных вторичных лимфоидных узелков, в герминативных центрах которых падает численность пролиферирующих Ki67+ клеток. Все это может свидетельствовать о снижении функциональной активности белой пульпы у такого потомства. В результате снижения иммуноактивности у потомства иммунокомпрометированных крыс канцерогенез протекал более агрессивно с развитием опухоли низкой дифференцировки и более выраженными морфологическими и иммуногистохимическими изменениями в селезенке, чем у потомства крыс, которые были рождены от интактных особей. Это проявляется более выраженной гипоплазией белой пульпы, уменьшением количества вторичных лимфоидных узелков, в которых более значимо, чем в других группах исследования, снижается интенсивность клеточной пролиферации.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова.

Сбор и обработка материала – О.М. Арлашкина, М.Н. Михайлова. Написание текста – О.М. Арлашкина, М.Н. Михайлова.

Редактирование – Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – G.Yu. Struchko, L.M. Merkulova.

Collected the data and performed the analysis – O.M. Arlashkina, M.N. Mikhailova.

Wrote the paper – O.M. Arlashkina, M.N. Mikhailova.

Edited the manuscript – G.Yu. Struchko, L.M. Merkulova.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Кузнецова О.М., Марченко А.Н. Эпидемиологический анализ заболеваемости внутриутробными инфекциями новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных за многолетний период. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(3):31–39. DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-3-31-39.
Kuznetsova OM, Marchenko AN. Incidence of intrauterine infections in neonatal intensive care unit: a long-term epidemiological analysis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(3):31–39 (In Russ.) DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-3-31-39.
2. Шестак Е.В., Ковтун О.П., Мыларшичкова Е.А., Нечаева Ю.И. Ретроспективный анализ заболеваемости в когорте поздних недоношенных новорожденных. *Уральский медицинский журнал*. 2024;23(6):7–17. DOI: 10.52420/umj.23.6.7
Shestak EV, Kovtun OP, Mylarshchikova EA, Nechaeva IuI. Retrospective analysis of diseases in a cohort of late preterm infants. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):7–17 (In Russ.). DOI: 10.52420/umj.23.6.7.
3. Цахилова С.Г., Кузнецов В.П., Хмельницкая А.В., Зайналбекова Н.Г., Поletaев А.Б. Влияние иммунного статуса матери на развитие плода и здоровье новорожденного (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2016;22(6):38–43. DOI: 10.17116/repro201622638-43.
Tsakhilova SG, Kuznetsov VP, Khmel'nitskaya AV, Zaynalbekova NG, Poletaev AB. The influence of the immune status of the mother on fetal development and the health of the newborn (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(6): 38–43 (In Russ.) DOI: 10.17116/repro201622638-43.
4. DeVries A, McCauley K, Fadrosch D, Fujimura KE, Stern DA, Lynch SV et al. Maternal prenatal immunity, neonatal trained immunity, and early airway microbiota shape childhood asthma development. *Allergy*. 2022;77(12):3617–28. DOI: 10.1111/all.15442.
5. Shook LL, Fourman LT, Edlow AG. Immune responses to SARS-CoV-2 in pregnancy: implications for the health of the next generation. *J Immunol*. 2022;209(8):1465–73. DOI: 10.4049/jimmunol.2200414.
6. Verduci E, Gianni ML, Vizzari G, Vizzuso S, Cerasani J, Mosca F et al. The triad mother-breast milk-infant as predictor of future health: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(2):486. DOI: 10.3390/nu13020486.
7. Amir M, Zeng MY. Immune imprinting in utero. *Science*. 2021;373(6558):967–8. DOI: 10.1126/science.abl3631.
8. Кузьменко Л.Г., Быстрова О.В., Зиминова И.В., Пушко Л.В., Москвина С.Н., Киселева Н.М. и др. Функциональное состояние тимуса у доношенных новорожденных детей и их

- матерей. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2011;90(1):8–13. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15551711> (получено 01.08.2025).
- Kuzmenko LG, Bystrova OV, Zimina IV, Pushko LV, Moskvina SN, Kiseleva NM et al.* Functional state of the thymus in full-term newborns and their mothers. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2011;90(1):8–13 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15551711> (accessed 01.08.2025).
9. *Петренко В.М.* Селезенка в эмбриогенезе человека. Международный журнал экспериментального образования. 2016;9-1:76–77. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26561504> (получено 01.08.2025).
 - Petrenko VM.* The spleen in human embryogenesis. *International Journal of Experimental Education.* 2016;9-1:76–77 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26561504> (accessed 01.08.2025).
 10. *Яглова Н.В., Обернихин С.С.* Морфофункциональное состояние органов иммунной системы потомства мышей после однократного иммуностимулирующего воздействия на материнский организм в ранние сроки беременности. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2013;21(4):24–28. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2013424-28.
 - Yaglova NV, Obernikhin SS.* Morphology of immune system of offspring after stimulation of maternal immune system in early pregnancy. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2013;21(4):24–28 (In Russ.). DOI: 10.17816/PAVLOVJ2013424-28.
 11. *Стручко Г.Ю., Драндрова Е.Г., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., Михайлова М.Н.* Морфологическая картина и иммуногистохимический фенотип тимуса при канцерогенезе в условиях врожденного иммунодефицита. Морфология. 2018;154(4):34–39. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35606290> (получено 01.08.2025).
 - Struchko GYu, Drandrova YeG, Merkulova LM, Kostrova OYu, Mikhailova M.N.* Morphological picture and immunohistochemical phenotype of the thymus in carcinogenesis under conditions of congenital immunodeficiency. *Morphology.* 2018;154(4):34–39 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35606290> (accessed 01.08.2025).
 12. *Шарафутдинова Л.А., Валиуллин В.В.* Морфологическая характеристика селезенки крыс при воздействии на организм наночастиц диоксида титана. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018;15(6):830–839. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-6-830-839.
 - Sharafutdinova LA, Valiullin VV.* Morphological characteristics of rats spleen when exposed to the nanoparticles of titanium dioxide. *Journal of Ural Medical Academic Science.* 2018;15(6):830–839 (In Russ.). DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-6-830-839.
 13. *Rahmonjonovna KD.* Spleen histostructure, function and formation. *Ethiopian International Journal of Multidisciplinary Research.* 2023;10(08):86–93. Available from: <https://ejmr.org/index.php/ejmr/article/view/43> (accessed 01.08.2025).
 14. *Андрюхова Е.С., Таширева Л.А., Вторушин С.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М.* Макрофаги селезенки: особенности популяционного состава и функции. Цитология. 2022;64(1):14–25. DOI: 10.31857/S0041377122010023.
 - Andryuhova ES, Tashireva LA, Vtorushin SV, Zavyalova MV, Perelmuter VM.* Spleen macrophages: features of population composition and function. *Tsitologiya = Cell and Tissue Biology.* 2022;64(1):14–25 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0041377122010023.
 15. *Wu C, Ning H, Liu M, Lin J, Luo S, Zhu W et al.* Spleen mediates a distinct hematopoietic progenitor response supporting tumor-promoting myelopoiesis. *J Clin Invest.* 2018;128(8):3425–38. DOI: 10.1172/JCI97973.
 16. *Stöth M, Freire Valls A, Chen M, Hidding S, Knipper K, Shen Y et al.* Splenectomy reduces lung metastases and tumoral and metastatic niche inflammation. *Int J Cancer.* 2019;145(9):2509–20. DOI: 10.1002/ijc.32378.
 17. *Schumacher TN, Thommen DS.* Tertiary lymphoid structures in cancer. *Science.* 2022;375(6576):eabf9419. DOI: 10.1126/science.abf9419.
 18. *Mori N, Dorjkhoro G, Shiraishi T, Erkhem-Ochir B, Okami H, Yamaguchi A et al.* A mature tertiary lymphoid structure with a Ki-67-positive proliferating germinal center is associated with a good prognosis and high intratumoral immune cell infiltration in advanced colorectal cancer. *Cancers (Basel).* 2024;16(15):2684. DOI: 10.3390/cancers16152684.
 19. *Рыбаков Е.Г., Пономаренко А.А., Хомяков Е.А., Майновская О.А.* Метастатическое поражение селезенки при колоректальном раке. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2014;9:92–95. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22376010> (получено 01.08.2025).
 - Rybakov EG, Ponomarenko AA, Khomyakov EA, Majnovskaya OA.* Metastatic lesion of spleen in case of colorectal cancer. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2014;9:92–95 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22376010> (accessed 01.08.2025).
 20. *Steenbrugge J, De Jaeghere EA, Meyer E, Denys H, De Wever O.* Splenic hematopoietic and stromal cells in cancer progression. *Cancer Res.* 2021;81(1):27–34. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2339.
 21. *Каган И.И., Нузова О.Б., Пикин И.Ю.* Эволюция представлений об органосохраняющих операциях на селезенке. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2023;16(2):180–185. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-2-180-185.
 - Kagan II, Nuzova OB, Pikin IYu.* Organ-preserving surgeries on the spleen: evolution of concepts. *Journal of Experimental and Clinical Surgery.* 2023;16(2):180–185 (In Russ.). DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-2-180-185.
 22. *Romeo L, Bagolini F, Ferro S, Chiozza M, Marino S, Resta G et al.* Laparoscopic surgery for splenic injuries in the era of non-operative management: current status and future perspectives. *Surg Today.* 2021;51(7):1075–84. DOI: 10.1007/s00595-020-02177-2.
 23. *Морозов Д.А., Ключев С.А.* Постспленэктомический гипоспленизм. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(4):413–418. DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1406.
 - Morozov DA, Klyuev SA.* Hyposplenism after splenectomy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015;70(4):413–418 (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1406.
 24. *Отдельнов Л.А., Джабадади В.В., Мамедов И.З.* Ауто-спленотрансплантация после спленэктомии: забытое прошлое

- или перспективное будущее? Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2024;13(2):264–268. DOI: 10.23934/2223-9022-2024-13-2-264-268.
- Otdelnov LA, Dzhabadari VV, Mamedov IZO. Autosplenotransplantation after splenectomy: long-forgotten past or promising future? Russian Sklifosovsky Journal “Emergency Medical Care”. 2024;13(2):264–268 (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2024-13-2-264-268.
25. Zgodziński W, Grywalska E, Siwicka-Gieroba D, Surdacka A, Zinkiewicz K, Szczepanek D et al. The clinical importance of changes in Treg and Th17 lymphocyte subsets in splenectomized patients after spleen injury. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(7):979–86. DOI: 10.17219/acem/73734.
26. Арлашкина О.М., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Михайлова М.Н. Изменения белой пульпы селезенки у потомства спленэктомизированных крыс разных возрастных периодов после введения 1,2-диметилгидразина. Клиническая и экспериментальная морфология. 2019;8(4):49–58. DOI: 10.31088/CEM2019.8.4.49–58.
- Arlashkina OM, Struchko GYu, Merkulova LM, Mikhailova MN. Changes in the spleen white pulp in the offspring of splenectomized rats of various ages exposed to 1,2-dimethylhydrazine. *Clinical and experimental morphology*. 2019;8(4):49–58 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2019.8.4.49–58.
27. Акилов Х.А., Примов Ф.Ш. Клинико-гемостазиологические и иммунологические параллели развития постспленэктомического синдрома у детей. Медицинские новости. 2016;3:74–76. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25810399> (получено 01.08.2025).
- Akilov HA, Primov FSh. Clinical and hemostasiological, immunological parallels of the development of postsplenectomy syndrome in children. *Meditsinskie novosti = Medical news*. 2016;3:74–76 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25810399> (accessed 01.08.2025).
28. Масляков В.В., Капалов С.В., Урядов С.Е., Барсуков В.Г., Бахаев А.Д., Куликов С.А. Состояние иммунного статуса у пациентов различных возрастных групп, оперированных по поводу травмы селезенки. Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова. 2024;19(1):46–49. DOI: 10.25881/20728255_2023_19_1_46.
- Maslyakov VV, Kapralov SV, Uredov SE, Barsukov VG, Bahaev AD, Kulikov SA. The state of the immune status in patients of various age groups operated on for spleen injury. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2024;19(1):46–49 (In Russ.). DOI: 10.25881/20728255_2023_19_1_46.
29. Масляков В.В., Урядов С.Е., Табунков А.П. Особенности иммунной системы у пожилых пациентов после спленэктомии в ближайшем послеоперационном периоде. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015;23(1):115–119. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23322541> (получено 01.08.2025).
- Maslyakov VV, Uryadov SE, Tabunkov AP. Features of immune system at elderly patients after splenectomy in the next postoperative period. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;23(1):115–119 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23322541> (accessed 01.08.2025).
30. Ахметзянов Ф.Ш., Гайнанишин Р.Р. Клеточные и гуморальные изменения после спленэктомии. Казанский медицинский журнал. 2018;99(5):802–807. DOI: 10.17816/KMJ2018-802.
- Akhmetzyanov FSh, Gainanshin RR. Cellular and humoral changes after splenectomy. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(5):802–807 (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2018-802.
31. Сазонов С.В., Бриллиант А.А., Коньшев К.В. Стандартизация иммуногистохимического определения уровня экспрессии Ki-67 в клетках различных тканей. Морфология. 2017;151(3):100. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29208268> (получено 01.08.2025).
- Sazonov SV, Brilliant AA, Konyshev KV. Standardization of immunohistochemical determination of the level of Ki-67 expression in the cells of various tissues. *Morphology*. 2017;151(3):100. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29208268> (accessed 01.08.2025).

Информация об авторах

Ольга Михайловна Арлашкина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова.

Глеб Юрьевич Стручко – доктор медицинских наук, профессор, директор медицинского института Марийского государственного университета.

Лариса Михайловна Меркулова – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова.

Марина Николаевна Михайлова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова.

Author information

Olga M. Arlashkina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, IN Ulyanov Chuvash State University.
<http://orcid.org/0000-0001-7686-5914>

Gleb Yu. Struchko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Medical Institute, Mari State University.
<https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>

Larisa M. Merkulova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, IN Ulyanov Chuvash State University.
<https://orcid.org/0000-0001-7460-6791>

Marina N. Mikhailova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, IN Ulyanov Chuvash State University.
<http://orcid.org/0000-0001-6957-940X>

Инфильтративная протоковая карцинома грудной железы у долгожителя

*А.С. Конторщикова¹, М.О. Тимофеева², В.В. Печникова¹, Е.О. Зенцова¹,
М.Ю. Гушин¹, А.В. Ильичев¹, З.В. Гюева¹, Л.М. Михалева¹*

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. Нормальная анатомия грудной железы у мужчин, как и ее патологическая анатомия, недостаточно описана. Рак грудной железы является редкой патологией и представляет большой интерес не только для патологоанатомов, но и для врачей-генетиков, клиницистов. Ввиду нечастой встречаемости данной нозологии в литературе представлены немногочисленные исследования, описывающие в основном клинко-лабораторные аспекты. Работы, посвященные патоморфологическому исследованию ткани пораженной грудной железы у мужчин, единичны. В статье описывается наблюдение рака грудной железы, выявленное впервые при аутопсии, у умершего пациента-долгожителя.

Ключевые слова: грудная железа, мужчина-долгожитель, нормальная анатомия, патологическая анатомия, иммуногистохимическая диагностика

Для корреспонденции: Андрей Сергеевич Конторщикова. E-mail: andreistr.ru@mail.ru

Для цитирования: Конторщикова А.С., Тимофеева М.О., Печникова В.В., Зенцова Е.О., Гушин М.Ю., Ильичев А.В., Гюева З.В., Михалева Л.М. Инфильтративная протоковая карцинома грудной железы у долгожителя. Клин. эксп. морфология. 2025;14(6):51–57. DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.51-57.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» № 125021302128-7 (FGFZ-2025-0006).

Статья поступила 15.05.2025. Получена после рецензирования 03.06.2025. Принята в печать 27.06.2025.

Invasive ductal carcinoma of the mammary gland in an elderly patient

*A.S. Kontorshchikov¹, M.O. Timofeeva², V.V. Pechnikova¹, E.O. Zentsova¹,
M.Yu. Gushchin¹, A.V. Ilyichev¹, Z.V. Gioeva¹, L.M. Mikhaleva¹*

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. The anatomy of the male mammary gland, both normal and pathological, has not been sufficiently described. Male breast cancer is a rare pathology and presents a particular scientific interest to pathologists, geneticists, and clinicians. Due to its rare occurrence, there are few studies describing clinical and laboratory aspects, and even less research focuses on pathomorphological tissue examination of the affected male mammary gland. The article presents a clinical case of male breast cancer in a deceased elderly patient, which was detected on autopsy examination.

Keywords: mamma virilis, elderly patient, normal anatomy, pathological anatomy, immunohistochemical diagnosis

Corresponding author: Andrey S. Kontorshchikov. E-mail: andreistr.ru@mail.ru

For citation: Kontorshchikov A.S., Timofeeva M.O., Pechnikova V.V., Zentsova E.O., Gushchin M.Yu., Ilyichev A.V., Gioeva Z.V., Mikhaleva L.M. Invasive ductal carcinoma of the mammary gland in an elderly patient. Clin. exp. morphology. 2025;14(6):51–57 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.51-57.

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery” No. 125021302128-7 (FGFZ-2025-0006).

Received 15.05.2025. Received in revised form 03.06.2025. Accepted 27.06.2025.

Введение

Грудная железа у мужчин (лат. *mamma virilis*), как и молочная железа (МЖ) у женщин, закладывается на 6-й неделе внутриутробного развития из боковых вентральных складок эктодермы и состоит из нескольких слоев эпителиальных клеток, которые тянутся от подмышечной до паховой области, формируя восемь пар млечных точек, образующих молочные складки или молочные линии. У эмбриона человека в результате последующей дифференцировки от вентральных складок эктодермы остаются только два бугорка – четвертая пара млечных точек, которые и станут в будущем МЖ [1].

МЖ у представителей обоего полов при рождении идентичны. В период полового созревания у девушек при повышении уровня эстрогена стимулируются пролиферация, разветвление и рост протоков. Под действием прогестерона происходит развитие стромы и созревание терминальных протоково-дольчатых единиц. У юношей же при повышении синтеза тестостерона яичками происходит инволюция и атрофия протоков.

У взрослого мужчины грудная железа находится в четвертом межреберном промежутке, приблизительно на расстоянии 12 см от передней срединной линии. Располагается кпереди от фасции большой грудной мышцы, с которой связана рыхлой соединительной тканью. Тело железы достигает размеров до 1,5×1,5×0,5 см и имеет серовато-белесоватый цвет. Грудная железа состоит из небольшого сосково-ареолярного комплекса, подкожной жировой ткани и остатков мелких и коротких протоков и долек. В отличие от женской МЖ у мужчин в грудной железе отсутствуют связки Купера, протоковая система инволюционирует, развитие терминальных протоково-дольчатых единиц встречается редко, стромальная система меньше по размеру [2].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (2022), частота встречаемости злокачественного новообразования грудной железы у мужчин составляет 0,5–1% от общего числа рака МЖ [3]. Заболевание данной нозологической формой по МКБ-10 кодируется как C50, стадийность опухолевого процесса по системе TNM (*tumor, nodus et metastasis*) осуществляется так же, как поражение МЖ у женщин [4]. Анатомически у мужчин грудная железа не имеет деления на квадранты, поэтому применение уточнения локализации опухолевого процесса является нецелесообразным, в связи с этим рак грудной железы (РГЖ) кодируется как C50.0 – злокачественное новообразование центральной части молочной железы.

РГЖ развивается, как правило, в старшем возрасте, имеет более высокую стадию заболевания, низкую степень злокачественности и худший прогноз, нежели рак МЖ у женщин [5]. Факторами риска на сегодняшний день считаются увеличение продолжительности жизни, патология печени, ожирение, заболевания яичек, приво-

дящие к повышенной продукции эстрогенов, вирусные патогены, также выявлен генетический аспект развития РГЖ, связанный с мутацией в генах *BRCA1/2*, *PTEN*, *RAD51D* и других [6–9].

При патологоанатомическом исследовании материала чаще всего выявляется инвазивный протоковый рак, реже – инвазивный папиллярный рак, а лобулярная карцинома *in situ* и инвазивный дольковый рак встречаются крайне редко. Важно подчеркнуть, что патогистологическая картина при микроскопическом анализе схожа с раком МЖ у женщин, кроме того, характерны опухолинфильтрующие лимфоциты (TILs) [10, 11].

Клиническое наблюдение

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (протокол № 31(7) от 03.12.2021).

Пациент 93 лет, смерть которого была констатирована на дому бригадой скорой медицинской помощи, в поликлинику по месту жительства не обращался. По данным московского городского канцер-регистра, на учете не состоял.

При осмотре тела умершего в коже и соске левой грудной железы определяется уплотнение желтовато-коричневого цвета, имеющее вид лимонной корки. На разрезе опухоль была представлена диффузным разрастанием плотной белесоватой ткани размером 1,5×3×2 см, макроскопически не прорастающим в межреберные и большую грудную мышцы (рис. 1).

При патоморфологическом исследовании новообразование характеризовалось диффузными разрастаниями опухолевой ткани, состоящей из кластеров атипичных клеток умеренной степени дифференцировки с круглыми гиперхромными ядрами и тонким ободком цитоплазмы. Клетки формируют множественные протоки тубулярного и трабекулярного строения, в центре которых очаги некрозов. Встречаются очаги периневральной инвазии. Опухоль прорастает в дерму и большую грудную мышцу, ее строма со слабовыраженной лимфоцитарной инфильтрацией с примесью единичных нейтрофилов. Сосудистая инвазия в опухоли не определяется (рис. 2).

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование опухоли с антителами к рецепторам эстрогенов (ER) (Leica Biosystems, США, клон 6F11, разведение от производителя), прогестеронов (PR) (Leica Biosystems, США, клон 16, разведение от производителя), андрогенов (AR) (Dako Cytomation, Дания, клон AR441, разведение 1:50) и эпидермального фактора роста типа 2 (HER-2) (Ventana Roche, США, клон 4B5, разведение от производителя), а также применением маркера пролиферативной активности опухолевых клеток Ki67 (Leica Biosystems, США, клон 6F11, разведение от производителя) позволило дифференцировать молекулярно-генетический подтип рака грудной железы как люминальный тип А, для которого характерны

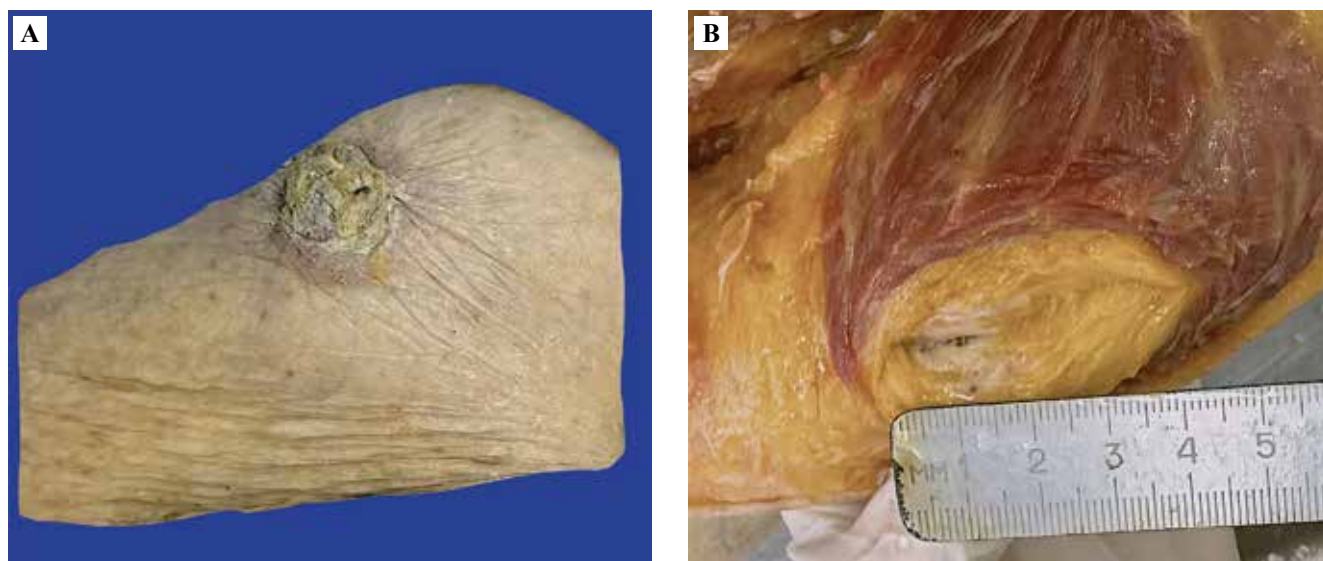


Рис. 1. А – измененная кожа левой грудной железы и соска, В – опухоль на разрезе

Fig. 1. A – altered skin of the left mammary gland and the nipple, B – tumor cross-section

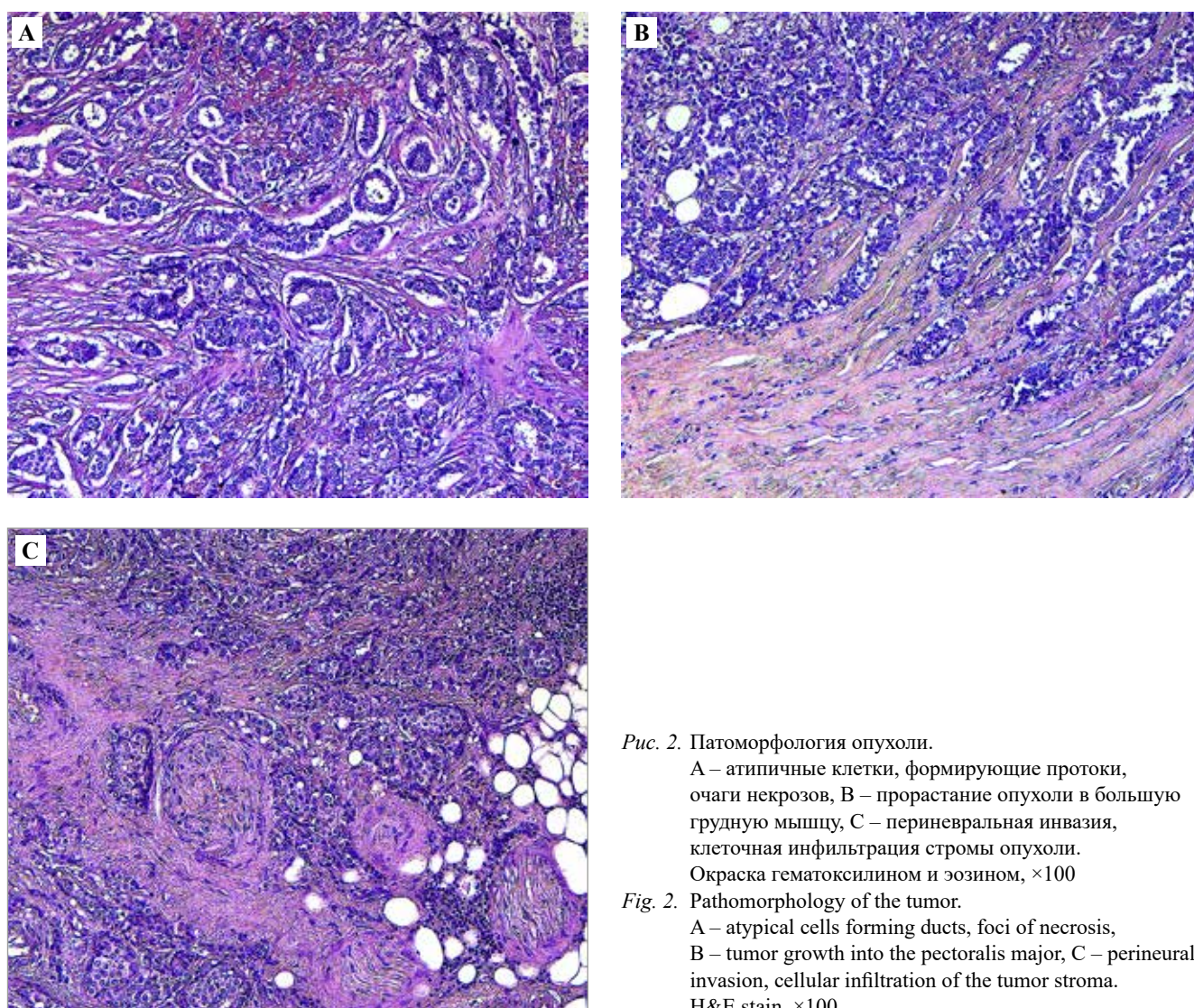


Рис. 2. Патоморфология опухоли.

А – атипичные клетки, формирующие протоки, очаги некрозов, В – прорастание опухоли в большую грудную мышцу, С – периневральная инвазия, клеточная инфильтрация стромы опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. Pathomorphology of the tumor.

А – atypical cells forming ducts, foci of necrosis, В – tumor growth into the pectoralis major, С – perineural invasion, cellular infiltration of the tumor stroma. H&E stain, $\times 100$

позитивная реакция с антителами к ER ($>1\%$) и PR ($>20\%$), негативная реакция с антителом к HER-2 ($<10\%$) и низкая пролиферативная активность опухоле-

вых клеток ($<20\%$), дифференцирующей антителом Ki67 (рис. 3). Применение дополнительного ИГХ анализа с антителом к AR имело позитивную реакцию.

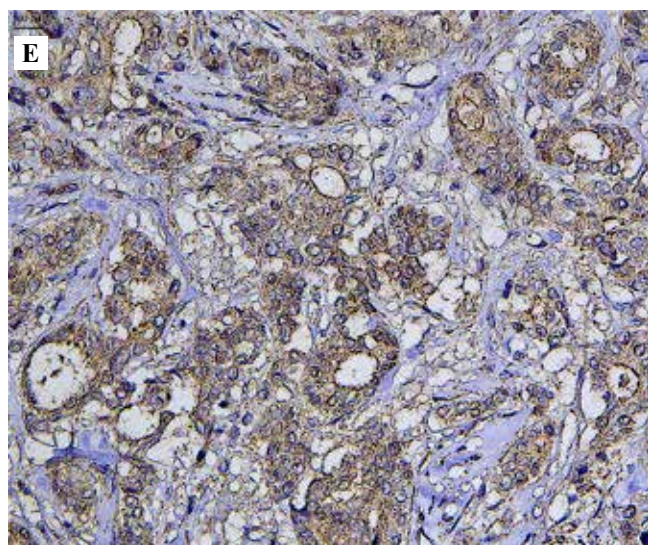
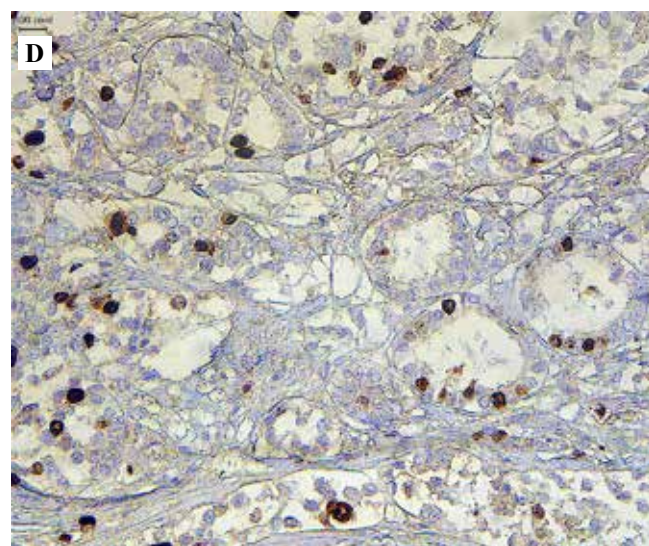
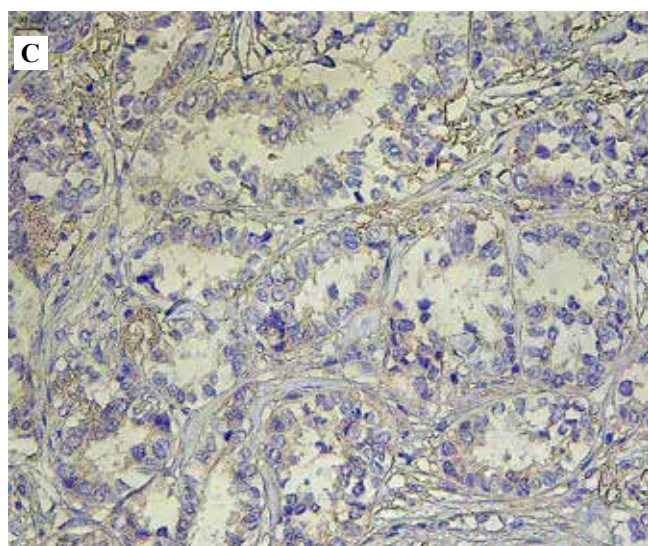
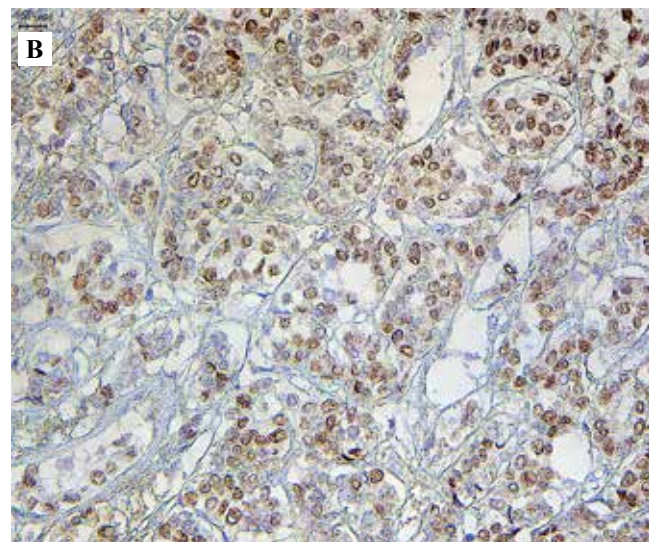
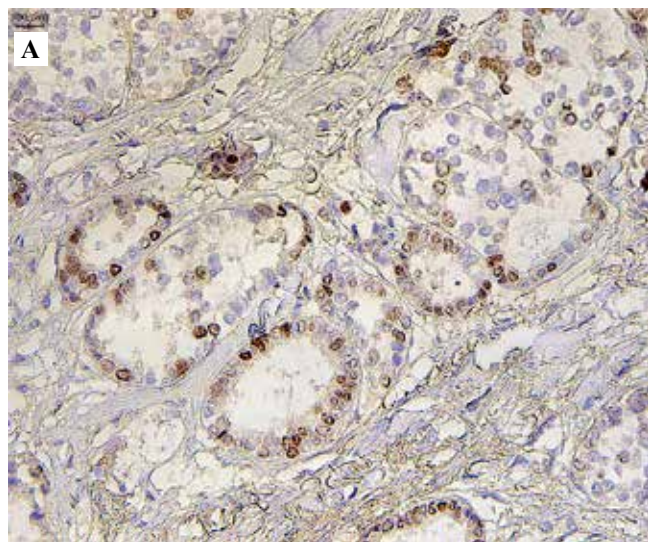


Рис. 3. Иммуногистохимическая реакция с антителами. А – к рецепторам эстрогенов (ER) – позитивная реакция ($>1\%$), В – к рецепторам прогестеронов (PR) – позитивная реакция, высокий уровень экспрессии ($>20\%$), С – к рецепторам эпидермального фактора роста типа 2 (HER-2) – негативная реакция, слабое окрашивание опухолевых клеток ($<10\%$), D – к маркеру пролиферативной активности опухолевых клеток (Ki67) – низкая пролиферативная активность ($<20\%$), E – к рецепторам андрогенов (AR). Иммуногистохимия, $\times 200$

Fig. 3. Immunohistochemical reaction to antibodies. A – estrogen receptors (ER) – positive reaction ($>1\%$), B – progesterone receptors (PR) – positive reaction, high expression level ($>20\%$), C – human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) – negative reaction, weak staining of tumor cells ($<10\%$), D – a marker of tumor cell proliferative activity (Ki-67) – low proliferative activity ($<20\%$), E – androgen receptors (AR). IHC reaction, $\times 200$

Описанная картина продемонстрировала высокогормональнозависимый РГЖ.

После проведения комплексного патоморфологического исследования был сформулирован заключительный патологоанатомический диагноз.

C50.0 Злокачественное новообразование левой грудной железы с изъязвлением кожи и прорастанием в большую грудную мышцу (размер 1,5×3×2 см, гистологически – инфильтративная протоковая карцинома тубулярно-трабекулярного строения с участками некрозов, инвазией в дерму и большую грудную мышцу, очаги перинеуральной инвазии; люминальный тип A). pT4N0M0, G2, TILs <5%. МКБ-О 8500/3.

Обсуждение

Проведенное комплексное патоморфологическое исследование ярко демонстрирует схожую гистологическую картину рака железы как у мужчин, так и у женщин. L.C. Harlan et al. в своей работе описали положительную экспрессию ER и PR, что совпадает с нашими данными [10]. В работе, посвященной изучению РГЖ, описана гиперэкспрессия HER-2 [12], которая не нашла подтверждения в нашей работе. На сегодняшний день при оценке экспрессии маркеров-генов выделяют люминальный тип A и люминальный тип B РГЖ [13]. При ИГХ исследовании отмечена позитивная реакция с антителами к AR, ER и RP в эпителиальных клетках, которая отсутствует в миоэпителиальных и стромальных клетках [14], что сопоставимо с нашими данными. Положительная экспрессия рецепторов позволяет отнести эту патологию к гормонально-рецепторно-положительной [15]. До 95% злокачественных новообразований молочной железы с позитивной реакцией к ER также экспрессируют AR, которые в своем сочетании определяют наиболее благоприятный прогноз [16]. Отток лимфы из грудной железы аналогичен лимфотоку в МЖ, поэтому при проведении клинико-лабораторной оценки распространенности опухолевого процесса у пациентов нужно обращать внимание на поражение лимфатических узлов, в том числе на сторожевой лимфатический узел [17].

Заключение

Особенностями представленного наблюдения являются мужской пол и преклонный возраст умершего пациента с развитием рака грудной железы на фоне измененного гормонального статуса. Злокачественная опухоль грудной железы у долгожителей в настоящее время представляет большой интерес, учитывая увеличение продолжительности жизни россиян. Ввиду отсутствия настороженности врачей и недостаточного объема знаний о раке грудной железы у мужчин преклонного возраста имеется необходимость в выработке подхода к лечению данной группы пациентов – хирургического или комбинированного (сочетание хирургического удаления опухоли с курсами противоопухолевой терапии).

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.С. Конторщикова, Е.О. Зенцова.

Сбор и обработка материала – А.С. Конторщикова, М.Ю. Гущин, А.В. Ильичев, З.В. Гюева.

Написание текста – А.С. Конторщикова, М.О. Тимофеева, В.В. Печникова.

Редактирование – Л.М. Михалева.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment –

A.S. Kontorshchikov, E.O. Zentsova.

Collected the data and performed the analysis – A.S. Kontorshchikov, M.Yu. Gushchin, A.V. Ilyichev, Z.V. Goeva.

Wrote the paper – A.S. Kontorshchikov, M.O. Timofeeva, V.V. Pechnikova.

Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Мнихович М.В., Ененков Н.В., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Ширипенко И.А. Морфогенез и патологические изменения дополнительной (аберрантной) молочной железы у человека. Вопросы онкологии. 2023;69(5):927–937. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-927-937. Mnikhovich MV, Enenkov NV, Erofeeva LM, Bezuglova TV, Shiripenko IA. Morphogenesis and pathological changes of additional (aberrant) mammary gland in humans. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2023;69(5):927–937 (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-927-937.
2. Omene C, Tiersten A. The differences between male and female breast cancer. In: MJ Legato (ed.). Principles of gender-specific medicine. 2nd ed. Elsevier, 2010. P. 459–72. DOI: 10.1016/b978-0-12-374271-1.00042-3.
3. WHO fact sheet on breast cancer. Available from <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (accessed 12.05.2025).
4. Ходорович О.С., Солодкий В.А., Астатуриян К.А., Шерстнева Т.В., Канахина Л.Б., Клешнева В.О. и др. Рак молочной железы у мужчин. Клинический опыт ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России. Опухоли женской репродуктивной системы. 2023;19(2):94–103. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-94-103. Khodorovich OS, Solodkiy VA, Astaturyan KS, Sherstneva TV, Kanakhina LB, Kleshneva VO et al. Male breast cancer. Clinical experience of the Russian Scientific Center of Roentgenradiology of the Ministry of Health of Russia. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system. 2023;19(2):94–103 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-94-103.
5. Yao N, Shi W, Liu T, Siyin ST, Wang W, Duan N et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis for male breast cancer compared to female breast cancer. Sci Rep. 2022;12(1):220. DOI: 10.1038/s41598-021-04342-0.
6. Fox S, Speirs V, Shaaban AM. Male breast cancer: an update. Virchows Arch. 2022;480(1):85–93. DOI: 10.1007/s00428-021-03190-7.

7. Soni A, Verma Y, Chauhan A, Kaur P, Kaushal V, Paul D. Male breast cancer: a 30 year retrospective analysis from a tertiary cancer care centre. *Ecancermedicallscience*. 2023;17:1551. DOI: 10.3332/ecancer.2023.1551.
8. Chidambaram A, Prabhakaran R, Sivasamy S, Kanagasabai T, Thekkumalai M, Singh A et al. Male breast cancer: current scenario and future perspectives. *Technol Cancer Res Treat*. 2024;23:15330338241261836. DOI: 10.1177/15330338241261836.
9. Лагуева А.В., Плехова Н.Г., Цибулина А.А., Гаман Ю.И., Семенова А.А., Апанасевич В.И. Роль вируса папилломы человека в развитии эпителиальных опухолей молочной железы. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2024;13(1):24–33. DOI: 10.31088/CEM2024.13.1.24-33. Lagureva AV, Plekhova NG, Tsibulina AA, Gaman YuI, Semenova AA, Apanasevich VI. The role of human papillomavirus in the epithelial breast tumor formation. *Clinical and experimental morphology*. 2024;13(1):24–33 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.1.24-33.
10. Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: a population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer*. 2010;116(15):3558–68. DOI: 10.1002/cncr.25153.
11. Koscak D, Vlasic D, Mesar N, Sudar-Magas Z. Carcinoma of the male breast. *Acta Chir Croat*. 2004;1(1):49–53. DOI: 10.5281/zenodo.2943578.
12. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet*. 2006;367(9510):595–604. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68226-3.
13. Sidiropoulou Z, Vasconcelos AP, Couceiro C, Santos CD, Araújo AV, Alegre I et al. Prevalence of imaging detected silent male breast cancer in autopsy specimens: study of the disease held by image-guided biopsies. *Acad Forensic Pathol*. 2023;13(1):16–33. DOI: 10.1177/19253621231157504.
14. Крылов А.Ю., Крылов Ю.В. Андрогены и рак молочной железы (обзор литературы). *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015;14(5):5–15. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24435133> (получено 12.05.2025). Krylov AY, Krylov YV. Androgens and breast cancer (literature review) *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta = Vitebsk Medical Journal*. 2015;14(5):5–15 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24435133> (accessed 12.05.2025).
15. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(1):37–48. DOI: 10.1007/s10549-018-4921-9.
16. Зикурияходжаев А.Д., Феденко А.А., Старкова М.В., Суркова В.С., Седова М.В. Возможности лекарственной терапии андроген-позитивного рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2021;20(1):123–132. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-123-132. Zikiryakhodjaev AD, Fedenko AA, Starkova MV, Surkova VS, Sedova MV. Drug therapy for androgen-positive breast cancer. *Siberian journal of oncology*. 2021;20(1):123–132 (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-123-132.
17. Lin AP, Huang TW, Tam KW. Treatment of male breast cancer: meta-analysis of real-world evidence. *Br J Surg*. 2021;108(9):1034–42. DOI: 10.1093/bjs/znab279.

Информация об авторах

Андрей Сергеевич Конторщикова – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Мария Олеговна Тимофеева – старший преподаватель кафедры анатомии и гистологии человека Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Валентина Викторовна Печникова – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Елизавета Олеговна Зенцова – младший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Михаил Юрьевич Гущин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Александр Владимирович Ильичев – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Зарина Владиславовна Гиоева – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая центральной патологоанатомической лабораторией НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

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

Author information

Andrey S. Kontorshchikov – 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/0000-0002-1032-0353>

Maria O. Timofeeva – Senior Lecturer, Department of Human Anatomy and Histology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0001-7222-7042>

Valentina V. Pechnikova – 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/0000-0001-5896-4556>

Elizaveta O. Zentsova – Junior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0009-0004-5961-8355>

Mikhail Yu. Gushchin – 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/0000-0002-1041-8561>

Alexander V. Ilyichev – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0003-4675-0766>

Zarina V. Gioeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Central Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-5456-8692>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director in Anatomic Pathology, 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>

Манифестация буллезного пемфигоида на фоне псориаза после введения метотрексата

А.Г. Куприянова, Г.Р. Сетдикова, Ю.В. Молочкова, Т.Е. Сухова, А.В. Молочков, В.А. Молочков

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (МНИКИ), Москва, Россия

Резюме. Буллезный пемфигοид является наиболее распространенным аутоиммунным буллезным дерматозом, для которого, с одной стороны, характерна ассоциация с целым рядом заболеваний, в том числе с псориазом. С другой стороны, буллезный пемфигοид может быть индуцирован различными лекарственными препаратами, такими как глиптины, сульфаниламиды и т.д. В статье представлен случай манифестации буллезного пемфигοида на фоне псориаза после введения метотрексата, показаны морфологические особенности данного сочетания, а также продемонстрирована важность метода иммунофлуоресценции в диагностике буллезного пемфигοида.

Ключевые слова: буллезный пемфигοид, псориаз, иммунофлуоресценция, аутоиммунные дерматозы, метотрексат

Для корреспонденции: Анна Геннадьевна Куприянова. E-mail:

Для цитирования: Куприянова А.Г., Сетдикова Г.Р., Молочкова Ю.В., Сухова Т.Е., Молочков А.В., Молочков В.А. Манифестация буллезного пемфигοида на фоне псориаза после введения метотрексата. Клин. эксп. морфология. 2025;14(6):58–64. DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.58-64.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 16.06.2025. Получена после рецензирования 11.07.2025. Принята в печать 29.09.2025.

Bullous pemphigoid in a patient with psoriasis following methotrexate therapy

A.G. Kupriyanova, G.R. Setdikova, Yu.V. Molochkova, T.E. Sukhova, A.V. Molochkov, V.A. Molochkov

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

Abstract. Bullous pemphigoid, the most common autoimmune bullous dermatosis, is associated with various comorbidities, including psoriasis, and can be triggered by certain medications. We report a case of bullous pemphigoid in a patient with psoriasis following methotrexate administration, describe the morphological features of this overlap, and show the diagnostic value of immunofluorescence.

Keywords: bullous pemphigoid, psoriasis, immunofluorescence, autoimmune dermatoses, methotrexate

Corresponding author: Anna G. Kupriyanova. E-mail: annak2003@bk.ru

For citation: Kupriyanova A.G., Setdikova G.R., Molochkova Yu.V., Sukhova T.E., Molochkov A.V., Molochkov V.A. Bullous pemphigoid in a patient with psoriasis following methotrexate therapy. Clin. exp. morphology. 2025;14(6):58–64 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.58-64.

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

Received 16.06.2025. Received in revised form 11.07.2025. Accepted 29.09.2025.

Введение

Буллезный пемфигοид (БП) является наиболее часто встречающимся заболеванием в группе аутоиммунных буллезных дерматозов, поражающим преимущественно пожилых пациентов. Иммунный ответ характеризуется выработкой аутоантител к структурам базальной мем-

браны, основными мишенями которых служат белки с молекулярной массой 180 и 230 kDa: BP180 и BP230. Классическим клиническим проявлением БП считаются пузыри с плотной покрывкой, возникающие на месте эритематозных бляшек, патологический процесс часто сопровождается выраженным зудом [1]. Однако

существуют нетипичные формы данной патологии, определяющиеся наличием продромальной (небуллезной) фазы, которая длительное время может проявляться лишь пятнами или узелками, что существенно затрудняет постановку диагноза [2]. Поскольку БП развивается в большинстве случаев у пожилых людей, серьезной проблемой становятся сопутствующие заболевания, осложняющие терапевтические подходы и ухудшающие качество жизни пациентов. Известна связь БП с неврологическими, кардиоваскулярными, эндокринными заболеваниями [3]. В последние годы появились сообщения об ассоциации БП с другими аутоиммунными и иммуновоспалительными дерматозами, в частности с псориазом – хроническим иммуноопосредованным папуло-сквамозным дерматозом, поражающим 2–4% населения [3, 4]. Наиболее частым клиническим вариантом является хронический бляшечный псориаз (вульгарный или псориаз 1-го типа), проявляющийся наличием эритематозных бляшек, имеющих четкие границы и покрытых серебристо-белыми чешуйками [5]. В большинстве наблюдений появление псориаза предшествовало манифестации БП, при этом авторы подчеркивали относительно молодой возраст пациентов, у которых БП развился на фоне псориаза [5]. Особого внимания заслуживает триггерная роль терапии последнего в развитии БП. Чаще всего это варианты фототерапии (ПУВА-терапия (PUVA, Psoralen + UVA), узкополосное ультрафиолетовое облучение) [5]. Кроме того, резко увеличилось число сообщений о случаях лекарственно индуцированного БП, причем список препаратов-триггеров ежегодно пополняется [6]. Таким образом, наиболее полное представление о возможных ассоциациях заболеваний и потенциально провоцирующих агентах может способствовать более глубокому пониманию патофизиологических механизмов возникновения аутоиммунных дерматозов, оптимизации диагностических и терапевтических подходов и в конечном счете улучшению качества жизни пациентов. Мы приводим случай манифестации буллезного пемфигоида у 54-летнего пациента на фоне псориаза после инъекции метотрексата.

Клиническое наблюдение

Исследование одобрено независимым комитетом по этике Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского (протокол № 02 от 08.02.2024).

Пациент Г., 54 года, поступил в отделение дерматовенерологии Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского с жалобами на высыпания в области туловища и конечностей. В возрасте 12 лет у пациента диагностировали псориаз 1-го типа. Процесс носил ограниченный характер и был представлен единичными бляшками до 2 см в диаметре в верхней части спины и груди, отмечалась выраженная сезонность: ремиссии сменялись обострениями в осенне-зимний

период. В последующие 42 года псориаз протекал благоприятно (индекс распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) не превышал 10 баллов), ремиссия достигалась наружными средствами (топические глюкокортикостероиды, кератопластические, кератолитические средства). В 54 года у пациента манифестировал сахарный диабет 2-го типа, медикаментозно компенсированный применением гликлазида (60 мг – 1 таблетка в день). В течение нескольких месяцев псориазический процесс генерализовался, распространившись на ранее интактную кожу туловища, волосистую часть головы, разгибательные поверхности верхних и нижних конечностей (PASI – 35,8 балла). По месту жительства пациенту была назначена системная терапия псориаза. Спустя сутки после внутримышечной инъекции раствора метотрексата (15 мг) мужчина отметил тошноту, головокружение, появление напряженных пузырей диаметром до 3 см, выраженный зуд. С диагнозом «токсидермия» он был госпитализирован в отделение дерматовенерологии Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского.

При осмотре обнаружены распространенные симметричные высыпания на волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностях, представленные розовыми папулами диаметром 1–5 мм, покрытыми серо-белыми чешуйками, а также эритематозно-сквамозными бляшками диаметром от 2 до 15 см с венчиками гиперемии. На коже рук, бедер, паховых складок выявлены пузыри с плотной крышкой (1–3 см), а также эрозии в разной стадии эпителизации, покрытые серозно-геморрагическими корками, и линейные эксориации. Симптом Никольского отрицательный, PASI 44,3 балла (рис. 1). С целью уточнения диагноза с видимо неповрежденной кожи пациенту была выполнена инцизионная биопсия. Исследование биоптата проводили в отделении морфологической диагностики Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского на криостатных срезах методом иммунофлуоресценции в прямом и непрямом вариантах. Нефиксированную ткань замораживали в криогеле, готовили срезы 4–5 мкм, инкубировали во влажной камере с антителами, меченными изотиоцианатом флуоресцеина (fluorescein isothiocyanate, FITC), отмывали в фосфатно-солевом буфере (троекратно по 3 минуты, pH 7,2), заключали в 60% глицерин под покровное стекло. В непрямом варианте после первичного отмывания наслаивали визуализирующие антитела, инкубировали, отмывали, заключали под покровное стекло. Диагностическая панель включала поликлональные антитела к IgG, IgM, IgA человека (FITC, Dako, Дания), компонентам комплемента: C3 (FITC, US Biological, США) и C4d (QuidelOrtho, США). В качестве визуализирующих использовали антимышьи антитела: IgG (H+L) (Alexa Fluor 488, FineTest, Китай). Для выявления циркулирующих в крови обследуемого



Рис. 1. Пузыри с плотной крышкой, округлой формы, прозрачным содержимым, диаметром от 1 до 3 см; эрозия, покрытая геморрагическими корками, на фоне псориатических высыпаний

Fig. 1. Rounded blisters with a firm cover, clear contents, 1–3 cm in diameter; erosion covered with a hemorrhagic crust overlying psoriatic rashes

антител, направленных к структурам базальной мембраны эпидермиса, использовали кожу пациентов дерматологического профиля (аутопсийный материал), расщепленную в 1М растворе NaCl при 4°C (инкубация 48 часов). Расщепленную кожу замораживали в криогеле, готовили срезы и после инкубации с сывороткой крови пациента окрашивали указанным выше способом. Для стандартного гистологического исследования биоптат с очага поражения фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, подвергали гистологической проводке по стандартной методике. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовали в световом поле и ультрафиолетовом свете с помощью микроскопа Leica DM2500 (Leica Microsystems, Германия). Оценку уровня циркулирующих в сыворотке крови аутоантител против BP180 и/или BP230 проводили в объединенных лабораториях «Инвитро» или «Гемотест» методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов.

При гистологическом исследовании фрагмента пораженной кожи был выявлен обширный эрозивный дефект, дно которого представлено сосочковой дермой с массивной, преимущественно нейтрофильной, воспалительной инфильтрацией и некротическим детритом (рис. 2). В интактной коже при исследовании методом прямой иммунофлуоресценции на фоне диффузных отложений IgG в дерме была обнаружена тонкая линейная фиксация данного иммуноглобулина в зоне базальной

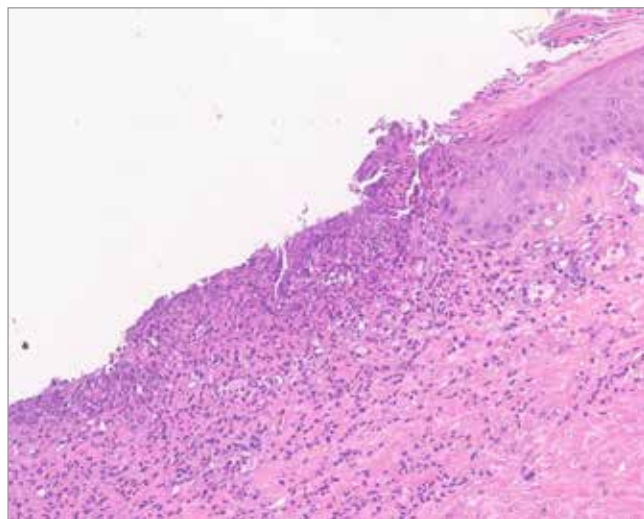


Рис. 2. Фрагмент кожи покрыт многослойным плоским эпителием с участком эрозивного повреждения. Преимущественно нейтрофильный инфильтрат в сосочковом слое дермы. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 2. The skin fragment is covered by stratified squamous epithelium with an area of erosive damage. A predominantly neutrophilic infiltrate in the papillary dermis. H&E stain, ×200

мембраны эпидермиса. Рисунок свечения местами носил зубчатый характер (рис. 3). Кроме того, в области базальной мембраны был выявлен C4d фрагмент компонента в виде линейной фиксации (п-зубчатый тип свечения) (рис. 4). Уровень циркулирующих антител к антигену буллезного pemfigoidea 1 лишь незначительно превышал референсные значения: АТ к BP230 – 28,4 (n<20) и BP180 – 18,6 (n<20). Однако при наслывании сыворотки крови пациента на расщепленную солевм раствором кожу человека визуализировалась четкая фиксация IgG в зоне базальной мембраны с эпидермальной стороны пузыря (крышка) (рис. 5). На основании данных анамнеза, клинической картины, иммуноморфологического и гистологического исследований был поставлен диагноз «буллезный pemfigoid». По согласованию с эндокринологом гликлазид заменен на метформин. Назначена комплексная терапия: преднизолон по 60 мг в сутки, омега-3 по 40 мг в сутки, калия и магния аспаргинат – 250 мг в сутки внутривенно капельно, флуконазол 150 мг (1 капсула) в неделю. Уже через семь дней отмечен положительный эффект: полное исчезновение пузырей, эпителизация эрозий, выраженное уменьшение гиперемии. Свежих высыпаний не было. В связи с этим дозу преднизолона уменьшили до 40 мг в сутки. К исходу первого месяца лечения у пациента наступила стойкая клиническая ремиссия БП, проявления псориаза также регрессировали (PASI 20,1 балла). Тем не менее дальнейшее снижение дозы преднизолона до 30 мг на фоне стрессо-

вой ситуации (внезапная смерть родственника) привело к стремительному обострению псориаза: появились множественные ярко гиперемированные милиарные папулы на разгибательных поверхностях конечностей и волосистой части головы (PASI 32,4 балла). Учитывая

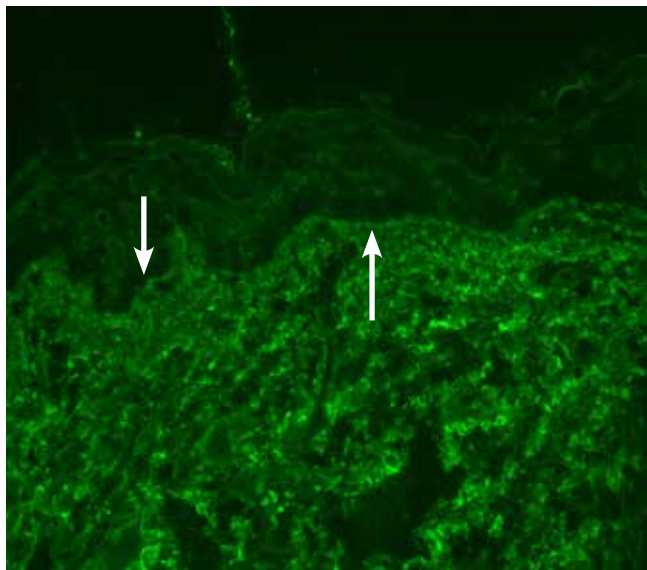


Рис. 3. Участок клинически интактной кожи, криостатный препарат, метод прямой иммунофлуоресценции. Тонкая фиксация IgG в зоне базальной мембраны эпидермиса (стрелки), $\times 200$

Fig. 3. Clinically intact skin, cryostat section, direct immunofluorescence. Fixation of IgG in the basement membrane zone of the epidermis (arrows), $\times 200$

гормонозависимую форму псориаза и невозможность применения базовой терапии метотрексатом в связи с непереносимостью, пациенту инициирована генно-инженерная биологическая терапия препаратом секукинумаб по 300 мг подкожно 1 раз в неделю в течение 4 недель. Далее поддерживающую терапию секукинумабом проводили амбулаторно по 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели под наблюдением дерматовенеролога. Дозу преднизолона постепенно снизили до полной отмены в течение 4 месяцев от начала системной терапии, после чего было выполнено повторное исследование биоптата неповрежденной кожи методом иммунофлуоресценции с целью контроля лечения. Иммуноморфологические признаки БП сохранялись, однако клинически пациент оставался стабилен. В состоянии ремиссии он выписан из клиники под наблюдение дерматовенеролога по месту жительства.

Обсуждение

Представленный случай свидетельствует о важной роли метода иммунофлуоресценции в диагностике буллезного пемфигоида, развившегося на фоне псориаза, а также проведении дифференциальной диагностики с токсидермией, при которой фиксация IgG и компонентов комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса отсутствует.

В настоящее время рассматриваются две основные гипотезы взаимодействия псориаза и БП. Усиленный метаболизм эпителия на фоне персистирующего хронического воспаления и деградации компонентов базальной мембраны может приводить к презентации

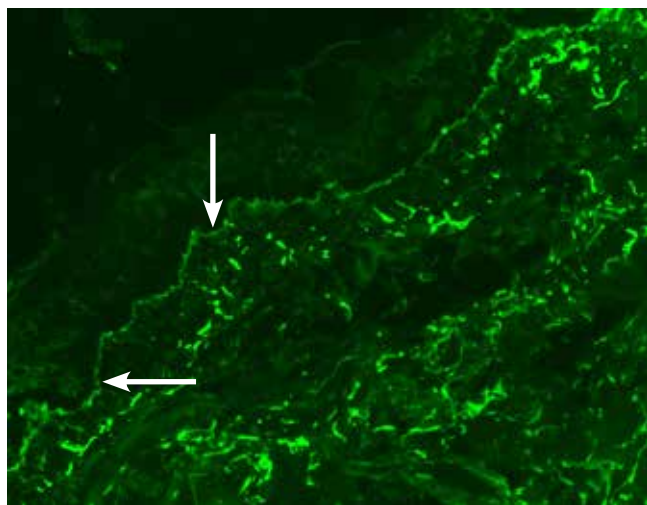


Рис. 4. Участок клинически интактной кожи, криостатный препарат, метод не прямой иммунофлуоресценции. Тонкая линейная фиксация C4d фрагмента комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса, n-зубчатый тип свечения (стрелки), $\times 200$

Fig. 4. Clinically intact skin, cryostat section, indirect immunofluorescence. Linear deposition of the C4d complement fragment in the basement membrane zone of the epidermis, n-serrated pattern (arrows), $\times 200$

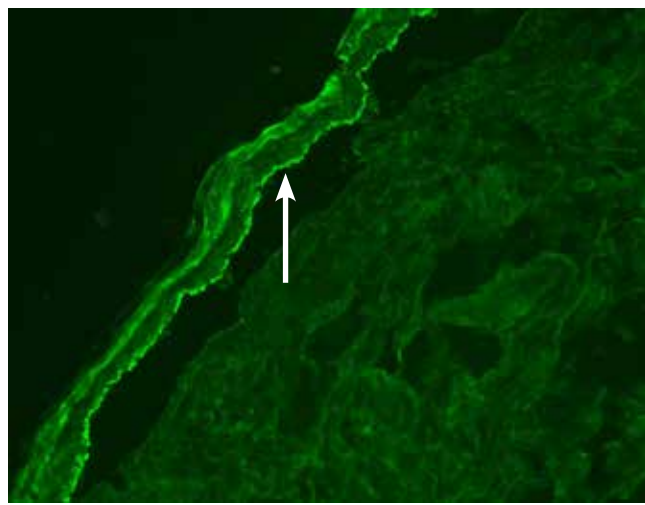


Рис. 5. Метод не прямой иммунофлуоресценции, расщепленная кожа, криостатный препарат. Тонкая линейная фиксация IgG в зоне базальной мембраны с эпидермальной стороны пузыря (стрелка), $\times 200$

Fig. 5. Indirect immunofluorescence, split skin, cryostat section. Linear deposition of IgG in the basement membrane zone on the epidermal side of the blister (arrow), $\times 200$

скрытых в норме антигенов с последующей выработкой аутоантител, вызывая вторичное аутоиммунное заболевание [5]. Другое объяснение заключается в том, что при старении меняется антигенность базальной мембраны, способствуя формированию аутоиммунных реакций. Псориатическое же воспаление имитирует старение внеклеточного матрикса, что несет риск индукции БП [3, 5]. Это позволяет объяснить более молодой возраст пациентов с буллезным пемфигоидом, развившимся на фоне псориаза.

Дермоэпидермальное расщепление, имеющее ключевое значение при БП, реализуется действием протеаз, высвобождаемых тучными клетками, эозинофилами и нейтрофилами воспалительного инфильтрата [5]. В биоптате кожи пациента отмечено преобладание нейтрофилов в сосочковом слое дермы. Необходимо подчеркнуть, что БП традиционно ассоциировали с эозинофильным инфильтратом верхних отделов дермы, однако в работе японских авторов было показано, что преобладание нейтрофилов характерно именно для сочетания БП и псориаза [7]. Дермоэпидермальное расщепление при БП опосредовано также повреждающим действием каскада комплемента. В представленном нами случае при иммуноморфологическом исследовании биоптата фиксации С3 компонента комплемента в зоне базальной мембраны выявлено не было. При этом в данной локализации мы обнаружили С4d фрагмент, который, как известно, более устойчив к деградации и дольше сохраняется в тканях, что обуславливает его использование в качестве маркера иммунных процессов при целом ряде состояний. Необходимо также отметить, что выявленный нами тип свечения IgG и комплемента носил п-зубчатый характер. Такая картина, по мнению ряда специалистов, характерна для БП и свидетельствует о вовлечении в патологический процесс в качестве антигена-мишени BP180 [1]. У представленного нами пациента уровень BP180 не превышал референсных значений, что не является редкостью. Так, было показано, что методом иммуноферментного анализа повышение BP180/230 в сыворотке крови пациентов при диагностике БП удается обнаружить в 30–60% случаев [1]. Данный факт можно объяснить способностью кожи сорбировать значительное количество антител из кровотока, и это еще раз подчеркивает диагностическую значимость метода иммунофлуоресценции.

Особого внимания заслуживает внезапная генерализация псориаза после многолетнего относительно спокойного течения. Подобное резкое обострение псориаза у 29 пациентов непосредственно перед манифестацией БП было также продемонстрировано в системном обзоре K.M. Donnelly et al. [8], что, вероятно, может являться проявлением продромальной фазы БП. Тем не менее для окончательных выводов необходимы дальнейшие наблюдения.

Как уже упоминалось, в последние годы внимание исследователей сосредоточено на проблеме лекарст-

венно индуцированных форм БП. Наиболее частыми триггерами являются ультрафиолетовое излучение, фототерапия псораленом, а также терапия сопутствующих заболеваний. Так, использование глиптинов в качестве противодиабетических средств часто приводит к развитию буллезного пемфигоида [9]. Пациент получал гликлазид – пероральный гипогликемический препарат из группы производных сульфонилмочевины, широко используемый в терапии диабета 2-го типа у пожилых людей именно благодаря эффективности и общей безопасности. Тем не менее опубликованы единичные сообщения о развитии БП на фоне данной терапии [10].

В представленном случае пациент также однократно получил инъекцию метотрексата – антагониста фолиевой кислоты. Метотрексат применяется для лечения псориаза, поскольку обладает одновременно иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами и препятствует клеточной репликации в быстро пролиферирующих клетках, а в низких дозах воздействует на миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, что обуславливает его использование в терапии БП [11]. Сообщения о БП, индуцированном метотрексатом, как и в случае с гликлазидом, единичны. Так, R. Kumari et al. описали манифестацию БП у пациентки на фоне хронического бляшечного псориаза после многократного введения малых доз метотрексата [12]. Кроме того, отмечено, что одновременное применение метотрексата и гликлазида нежелательно, поскольку токсическое действие метотрексата усиливается за счет конкурентного связывания производных сульфонилмочевины с белками плазмы [11]. В нашем случае невозможно точно установить причину развития БП и однозначно связать с применением того или иного препарата. Вероятнее всего, сочетание приема гликлазида с однократной инъекцией метотрексата привело к токсическому эффекту и способствовало клинической манифестации развившегося ранее и протекавшего в субклинической форме БП, поскольку буллы у пациента образовались уже на следующий день после первого введения метотрексата. Необходимо отметить тот факт, что в последней редакции клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации (2024) метотрексат рассматривается в качестве второй линии терапии БП, что не исключает возможность его триггерной роли. Следует также подчеркнуть стойкую ремиссию у представленного пациента как в отношении псориаза, так и в отношении БП после применения секукинумаба, эффективность которого отмечали и другие авторы.

Заключение

Метод иммунофлуоресценции в прямом и непрямом варианте при ассоциации псориаза и буллезного пемфигоида играет решающую роль в диагностике последнего, особенно при атипичных клинических проявлениях, а также позволяет оценить риск развития такого сочетания хронических дерматозов. Внезапное

обострение псориаза после длительного благоприятного течения должно насторожить клиницистов относительно возможной ассоциации с буллезным пемфигидом.

При выборе терапии следует не только учитывать побочное действие каждого назначаемого препарата, но и рассматривать возможность синергии побочных эффектов, в том числе развития аутоиммунной патологии, в частности аутоиммунных буллезных дерматозов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.Г. Куприянова, Г.Р. Сетдикова, Ю.В. Молочкова, В.А. Молочков.
Сбор и обработка материала – Т.Е. Сухова, А.Г. Куприянова.
Написание текста – А.Г. Куприянова.
Редактирование – В.А. Молочков, А.В. Молочков, Г.Р. Сетдикова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.G. Kupriyanova, G.R. Setdikova, Yu.V. Molochkova, V.A. Molochkov.
Collected the data and performed the analysis – T.E. Sukhova, A.G. Kupriyanova.
Wrote the paper – A.G. Kupriyanova.
Edited the manuscript – V.A. Molochkov, A.V. Molochkov, G.R. Setdikova.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Beek NV, Zillikens D, Schmidt E. Bullous autoimmune dermatoses – clinical features, diagnostic evaluation, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(24):413–20. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0136.
2. Молочков А.В., Молочкова Ю.В., Монаенкова М.К., Гусева А.А., Молочков В.А., Карзанов О.В. и др. Клинические варианты течения буллезного пемфигида у пациентов региона Московской области с учетом данных иммуноморфологического исследования биоптатов очагов поражений. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2024;27(3):301–310. DOI: 10.17816/dv601832.
Molochkov AV, Molochkova YuV, Monaenkova MK, Guseva AA, Molochkov VA, Karzanov OV et al. Immunomorphological insights into clinical variants of bullous pemphigoid in Moscow Region patients. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (In Russ.).* 2024;27(3):301–310. DOI: 10.17816/dv601832.
3. Huttelmaier J, Benoit S, Goebeler M. Comorbidity in bullous pemphigoid: up-date and clinical implications. *Front Immunol.* 2023;14:1196999. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1196999.
4. Ständer S, Schmidt E, Zillikens D, Thaçi D, Ludwig RJ, Kridin K. Patients with bullous pemphigoid and comorbid psoriasis present with less blisters and lower serum levels of anti-BP180 auto-antibodies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):981–7. DOI: 10.1111/jdv.17013.
5. Maronese CA, Cassano N, Genoves G, Foti C, Vena GA, Marzano AV. The intriguing links between psoriasis and bullous pemphigoid. *J Clin Med.* 2022;12(1):328. DOI: 10.3390/jcm12010328.
6. Verheyden MJ, Bilgic A, Murrell DF. A systematic review of drug-induced pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(15):adv00224. DOI: 10.2340/00015555-3457.
7. Inamura E, Tsujiwaki M, Ujiie H, Nishie W, Hata H, Shimizu H et al. Bullous pemphigoid associated with psoriasis showing marked neutrophilic infiltrates. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(1):105–8. DOI: 10.1111/ddg.14166.
8. Donnelly KM, Ferris LK, Kaffenberger JA. A systematic review of concomitant bullous pemphigoid and psoriasis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2016;1(4):150–8. DOI: 10.1177/247553031600100404.
9. Moro F, Fania L, Sinagra JLM, Saleme A, Di Zenzo G. Bullous pemphigoid: trigger and predisposing factors. *Biomolecules.* 2020;10(10):1432. DOI: 10.3390/biom10101432.
10. Cozzani E, Di Zenzo G, Cioni M, Javor S, Altieri M, Anselmi L et al. Is gliclazide a new antidiabetic drug implicated in the pathogenesis of ocular mucous membrane pemphigoid? *Eur J Dermatol.* 2018;28(3):396–7. DOI: 10.1684/ejd.2018.3258.
11. Paul MA, Jorizzo JL, Fleischer AB Jr, White WL. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(4):620–5. DOI: 10.1016/s0190-9622(94)70227-6.
12. Kumari R, Abidi A, Ahmad A, Dhillon KS. Methotrexate induced bullous pemphigoid: a case report. *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences.* 2015;1(2):236–42. Available from https://www.wjpls.org/home/article_abstract/37 (accessed 10.06.2025).

Информация об авторах

Анна Геннадьевна Куприянова – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения морфологической диагностики и лаборатории дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Галия Равиленовна Сетдикова – доктор медицинских наук, руководитель отделения морфологической диагностики МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Юлия Владимировна Молочкова – доктор медицинских наук, руководитель отделения дерматовенерологии и лаборатории дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Татьяна Евгеньевна Сухова – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения дерматовенерологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Антон Владимирович Молочков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Владимир Алексеевич Молочков – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения дерматовенерологии и лаборатории дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Authors information

Anna G. Kupriyanova – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Morphological Diagnostics and Laboratory of Dermato-Oncology, Moscow Regional Research and Clinical Institute.
<https://orcid.org/0000-0002-1096-5717>

Galiya R. Setdikova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Morphological Diagnostics, Moscow Regional Research and Clinical Institute.
<https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>

Yulia V. Molochkova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatology and Venereology and Laboratory of Dermato-Oncology, Moscow Regional Research and Clinical Institute.
<https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>

Tatiana E. Sukhova – Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Dermatology and Venereology, Moscow Regional Research and Clinical Institute.
<https://orcid.org/0000-0002-3559-3614>

Anton V. Molochkov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatology and Venereology and Dermato-Oncology, Moscow Regional Research and Clinical Institute.
<https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>

Vladimir A. Molochkov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Dermatology and Venereology and Laboratory of Dermato-Oncology, Moscow Regional Research and Clinical Institute.
<https://orcid.org/0000-0003-3388-9224>

© Джога Е.И., Свистунов В.В., 2025

DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.65-70

УДК: 616: 616-006.81.04

Первичный диффузный менингеальный меланоматоз. Современное состояние проблемы и собственное наблюдение

Е.И. Джога^{1,2}, В.В. Свистунов^{1,2}¹ ОГБУЗ Иркутская городская клиническая больница № 1, Иркутск, Россия² ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск, Россия

Резюме. Первичные доброкачественные и злокачественные меланоцитарные опухоли центральной нервной системы относятся к крайне редким заболеваниям. Злокачественная меланоцитарная опухоль мягких мозговых оболочек с диффузным характером роста – первичный диффузный менингеальный меланоматоз – является высокоагрессивным новообразованием с абсолютно неблагоприятным прогнозом, для которой до сих пор не разработаны стандарты лечения. Она чрезвычайно трудна для диагностики ввиду разнообразной клинической картины, отсутствия специфических изменений при нейровизуализации и нередких ложноотрицательных результатов цитологического исследования ликвора и биопсий.

Представлен случай первичного диффузного менингеального меланоматоза у молодого мужчины с быстро прогрессирующим течением и летальным исходом спустя 2,5 месяца от момента появления первых клинических симптомов. Диагноз был установлен посмертно при аутопсии.

Ключевые слова: диффузный менингеальный меланоматоз, менингеальные меланоцитарные новообразования, первичные меланоцитарные опухоли центральной нервной системы, аутопсия

Для корреспонденции: Екатерина Игоревна Джога. E-mail: doctordzhoga@gmail.com

Для цитирования: Джога Е.И., Свистунов В.В. Первичный диффузный менингеальный меланоматоз. Современное состояние проблемы и собственное наблюдение. Клин. эксп. морфология. 2025;14(6):65–70. DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.65-70.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 14.07.2025. Получена после рецензирования 04.08.2025. Принята в печать 29.09.2025.

Primary diffuse meningeal melanomatosis: current insights and case report

Е.И. Dzhoga^{1,2}, V.V. Svistunov^{1,2}¹ Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, Irkutsk, Russia² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Abstract. Primary benign and malignant melanocytic tumors of the central nervous system are extremely rare. Primary diffuse meningeal melanomatosis, a malignant melanocytic tumor of the pia mater with a diffuse growth pattern, is highly aggressive and associated with poor prognosis. No standardized treatment has yet been developed. Diagnosis is challenging due to the heterogeneous clinical presentation, lack of specific neuroimaging findings, and frequent false-negative results in cerebrospinal fluid cytology and biopsy.

This paper presents a case of primary diffuse meningeal melanomatosis in a young man, characterized by a rapidly progressing course and a fatal outcome 2.5 months after symptom onset. The diagnosis was confirmed posthumously at autopsy.

Keywords: diffuse meningeal melanomatosis, meningeal melanocytic neoplasms, primary melanocytic tumors of the central nervous system, autopsy

Corresponding author: Ekaterina I. Dzhoga. E-mail: doctordzhoga@gmail.com

For citation: Dzhoga E.I., Svistunov V.V. Primary diffuse meningeal melanomatosis: current insights and case report. Clin. exp. morphology. 2025;14(6):65–70 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.65-70.

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

Received. 14.07.2025. **Received in revised form** 04.08.2025. **Accepted** 29.09.2025.

Введение

Согласно классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения (2021) выделяют диффузные и отграниченные менингеальные меланоцитарные новообразования, которые, в свою очередь, могут быть доброкачественными и злокачественными. К доброкачественным диффузным образованиям относят менингеальный меланоцитоз, к отграниченным менингеальную меланотому, к злокачественным, соответственно, менингеальный меланоматоз и менингеальную меланому [1–3]. При ретроспективном анализе отчетов патологоанатомического отделения Иркутской городской клинической больницы № 1 начиная с 1953 года нами не было выявлено ни одного случая заболевания.

Первичные менингеальные меланоцитарные опухоли развиваются из меланоцитов, происходящих из нервного гребня, которые мигрируют в лептоменингеальную оболочку в период эмбрионального развития. Иногда они могут быть проявлением нейрокожного меланоза (редкое спорадическое проявление эмбриональной нейроэктодермальной дисплазии с характерными врожденными меланоцитарными невусами и опухолями, поражением мягкой мозговой оболочки или паренхимы мозга). Первичные меланоцитарные опухоли ЦНС крайне редки. Так, отграниченные меланоцитарные новообразования (доброкачественные и злокачественные) составляют 0,06–0,1% от общего числа менингеальных опухолей [3], а первичный диффузный менингеальный меланоматоз (ПДММ) встречается еще реже, на что указывает отсутствие сведений о его распространенности в популяции [2, 3].

Впервые заболевание было описано Рудольфом Вирховом в 1859 году [4]. К сегодняшнему дню, по данным A. Baumgartner et al. [2], в базах поиска PubMed и Embase к 2021 году были опубликованы 27 случаев ПДММ, включая его собственный. В русскоязычной литературе по запросу в научной электронной библиотеке eLibrary.ru мы нашли три наблюдения ПДММ [5–7].

Клиническое наблюдение

Мужчина 22 лет обратился к участковому терапевту 3 октября 2024 года с жалобами на внезапно возникшую головную боль на фоне полного благополучия, не купирующуюся приемом нестероидных противовоспалительных средств. Спустя два дня возникла световая и звукобоязнь, тошнота и рвота, не связанная с приемом пищи, еще через десять дней появились двоение в глазах и косоглазие. 16 октября 2024 года был госпитализирован в офтальмологическое отделение Иркутской областной клинической больницы с предварительным диагнозом «неврит зрительного нерва». В стационаре проконсультирован неврологом, заподозрен менингит, выполнены люмбальная пункция, магнитно-резонансная томография (МРТ) и мультиспиральная компью-

терная томография (МСКТ) головного мозга, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника.

В анализе ликвора от 06.11.2024 выявлены плеоцитоз, мононуклеары, белок 0,58 г/л, сахар 7,7 ммоль/л. По результатам полимеразной цепной реакции вирусы простого герпеса, Эпштейна–Барр, цитомегаловирус не обнаружены. В посеве ликвора аэробная, факультативно-анаэробная микрофлора, грибы рода *Candida* и кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены.

Анализ ликвора и сыворотки крови на олигоклональные антитела и на аквапорин 4 отрицательный; антитела к боррелиозу и клещевым энцефалитам отрицательные.

По данным МРТ с внутривенным усилением от 23.10.2024 обнаружен локальный лептоменингит на уровне левой теменной области.

МСКТ головного мозга от 04.11.2024 не выявила очаговой патологии головного мозга.

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 06.11.2024 показала менингит, каудит, эпидурит с наличием скопления жидкости в отделах на уровне Th12–L4.

После консультации инфекциониста рекомендована антибактериальная терапия (меронем), дополнительно дексаметазон, диакарб.

На фоне лечения пациент отмечал уменьшение головной боли, при этом сохранялась рвота, не связанная с приемом пищи, появились клинические признаки мозжечкового синдрома в виде тремора и нарушения координации движений.

11 ноября 2024 года переведен в неврологическое отделение иркутской городской клинической больницы № 10. Зафиксированы уровень сознания по шкале Глазго 15 баллов, температура тела 36,6°, артериальное давление 139/81 мм рт. ст., сатурация 96%. Пациент был доступен продуктивному контакту, в месте, времени и собственной личности ориентирован, речь не нарушена. Поля зрения не изменены, зрачки нормальной формы и величины, параметры правого и левого глаз совпадают, реакция зрачков на свет сохранена, глазодвигательных нарушений нет, косоглазия нет. Сухожильные рефлексы живые. Менингеальные симптомы отрицательные. При обследовании других органов и систем отклонения не выявлены. Рекомендовано проведение люмбальной пункции. Из-за неудачных попыток (дважды «сухая» пункция) процедура выполнена под медицинской седацией. Ликвор получен в объеме 0,5 мл, розовый, слегка мутный, после центрифугирования бледно-желтый, прозрачный. Результат исследования: глюкоза 1,6 ммоль/л, белок 3,29 г/л, цитоз 670/3, бласты 65%, макрофаги 16%, лимфоциты 15%, перстневидные клетки 4%. Обнаружены комплексы атипичных клеток. Полимеразная цепная реакция ликвора на туберкулез, вирус Эпштейна–Барр, энтеровирус, токсоплазмы, цитомегаловирус, вирус простого герпеса отрицательная. Дополнительно выполнено иммунофенотипирование: достоверные данные за острый лей-

коз, лимфопролиферативное заболевание не выявлены; 40,5% составила популяция негемопозитических клеток.

2 декабря 2024 года проведена МРТ с внутривенным усилением: МР-картина конвекситального и базального арахноидита на супра- и инфратенториальных уровнях, признаки оптикохиазмального арахноидита, признаки вентрикулита, внутренняя компенсированная гидроцефалия.

С 4 декабря 2024 года у пациента отмечены отрицательная динамика в виде судорожного синдрома в форме билатеральных синхронных тоникоклонических судорог, развитие левостороннего гемипареза, угнетение сознания.

Проконсультирован гематологом, фтизиатром, инфекционистом, онкологом. 6 декабря 2024 года проведен консилиум: данных за гемопозитическое заболевание нет, данных за инфекционное поражение нервной системы нет, достоверных данных за туберкулез нет, учитывая наличие в ликворе атипичных клеток негемопозитического происхождения, требуется исключение меланомы, нейроэндокринной опухоли, саркомы.

Состояние пациента с нарастающей отрицательной динамикой, появились серийные судорожные приступы, переведен на искусственную вентиляцию легких. 9 декабря 2024 года выполнена нижняя трахеостомия. 17 декабря наступила смерть.

За время госпитализации результаты лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) и инструментальных исследований (рентген и МСКТ органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мочевого пузыря и предстательной железы, почек и надпочечников, фиброгастродуоденоскопия, электрокардиограмма, эхокардиография) в пределах нормы. Анализы на вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты В и С отрицательные.

Посмертный клинический диагноз: конвекситальный и базальный арахноидит, вентрикулит, энцефалит неуточненной этиологии. Подострое течение.

Результаты аутопсийного исследования

Исследование одобрено этическим комитетом Иркутской городской клинической больницы № 1 (протокол № 46 от 11.07.2025).

Тело мужчины молодого возраста, нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы головы и шеи синюшные, кожа тела и конечностей бледная, сухая, чистая. При вскрытии полости черепа твердая мозговая оболочка напряжена, гладкая, с перламутровым блеском, в синусах следы жидкой крови. Листки мягких мозговых оболочек конвекситальной поверхности мозга слегка утолщены, мутные, с резко расширенными полнокровными сосудами; в правой лобно-теменной области мягкие оболочки с темно-коричневым прокрашиванием на участке 6×4 см, с нечеткими контурами (рис. 1). Листки мягких мозговых оболочек базальной поверхности головного

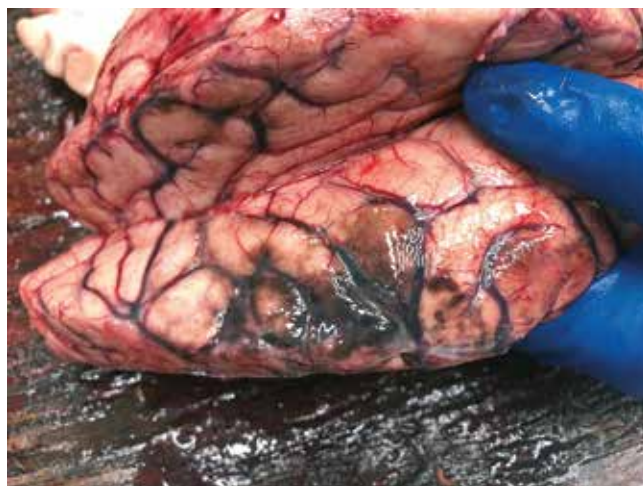


Рис. 1. Участки коричневого прокрашивания мягкой мозговой оболочки головного мозга на аутопсии

Fig. 1. Areas of brown staining of the pia mater at autopsy

мозга мутные, влажные с инъецированными сосудами. Головной мозг массой 1492 г, дряблэластической консистенции. Рисунок борозд и извилин резко сглажен, на мозжечке след от вклинения в большое затылочное отверстие. На разрезе вещество мозга дряблэ, липкое, влажное. Граница между серым и белым веществом сохранена, серое вещество несколько набухшее, бледное. Полости желудочков мозга не расширены, эпендима гладкая, блестящая, сосудистые сплетения умеренного кровенаполнения, розовые, в просвете желудочков светлый ликвор. Сосуды основания головного мозга тонкие, просветы широкие. Вскрыт спинномозговой канал на уровне Th8–L2, дополнительные образования в канале не обнаружены. Твердая мозговая оболочка напряжена, гладкая. Листки мягких мозговых оболочек спинного мозга утолщены, светло-серые, мутные. При исследовании легких в долевых и сегментарных ветвях легочной артерии обнаружены тромбоэмболы, в субплевральных отделах нижней доли справа геморрагические инфаркты. Вены малого таза тромбированы. По другим органам и системам изменения не выявлены. Пигментные образования на коже, слизистых оболочках, в сетчатке глаз не выявлены.

При гистологическом исследовании секционного материала головного мозга из области пигментации в мягких мозговых оболочках обнаружена массивная инфильтрация полиморфными атипичными меланоцитами с коричневым пигментом в цитоплазме, инвазией клеток коры головного мозга по пространствам Вирхова–Робина (рис. 2, 3). В базальных отделах головного мозга, мозжечке, спинном мозге и конском хвосте в мягких мозговых оболочках и между спинномозговыми корешками выраженная инфильтрация атипичными беспигментными меланоцитами с фокусами инвазии в вещество мозжечка и спинномозговые корешки (рис. 4). При иммуногистохимическом исследовании с антителом НМВ-45 положительная реакция (рис. 5).

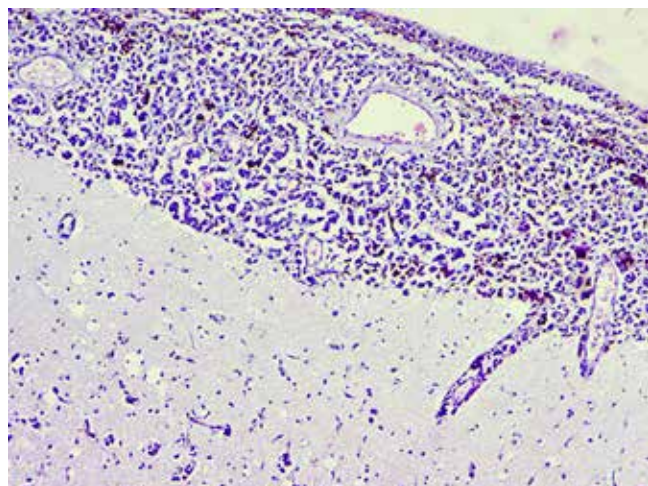


Рис. 2. В мягкой мозговой оболочке головного мозга массивная инфильтрация атипичными меланоцитами с гранулами коричневого пигмента в цитоплазме. Распространение опухолевых клеток по пространствам Вирхова–Робина. Инвазия вещества головного мозга отдельными клетками и группами опухолевых клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 2. The massive infiltration by atypical melanocytes with brown pigment granules in the cytoplasm in the pia mater. Tumor cells spread through the Virchow–Robin spaces. Invasion of brain substance by single cells and cell clusters. H&E stain, $\times 200$

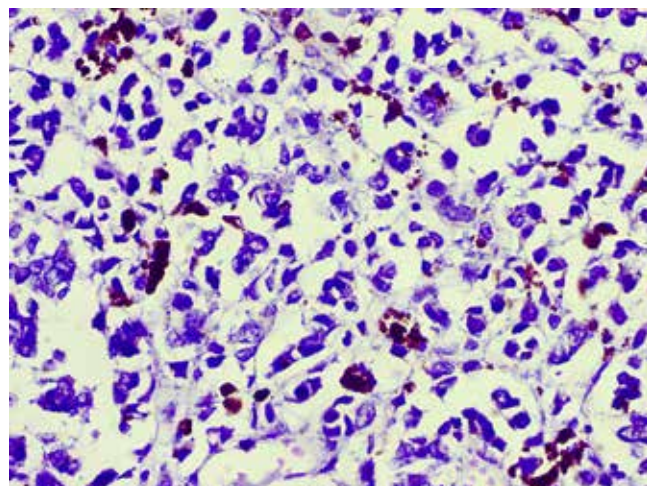


Рис. 3. Менингеальный меланоматоз – атипичные меланоциты с коричневым пигментом в цитоплазме в мягкой мозговой оболочке головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 3. Meningeal melanomatosis: atypical melanocytes with brown pigment in the cytoplasm in the pia mater. H&E stain, $\times 400$

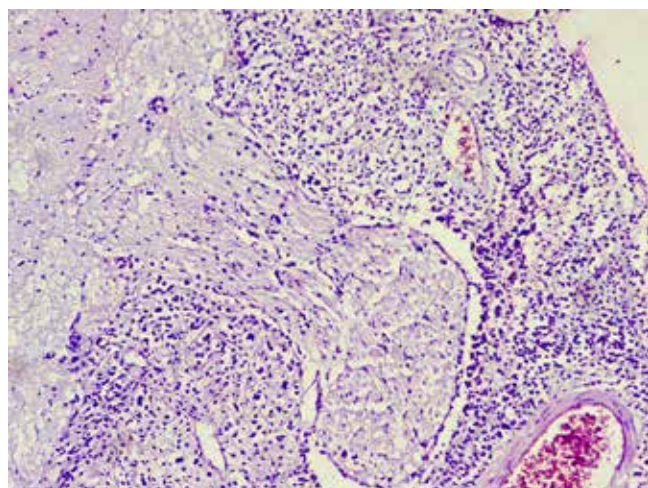


Рис. 4. Поражение мягких мозговых оболочек спинного мозга с инвазией отдельных клеток в ткань спинномозгового корешка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 4. Lesion of the pia mater of the spinal cord with invasion of individual cells into the spinal root tissue. H&E stain, $\times 200$

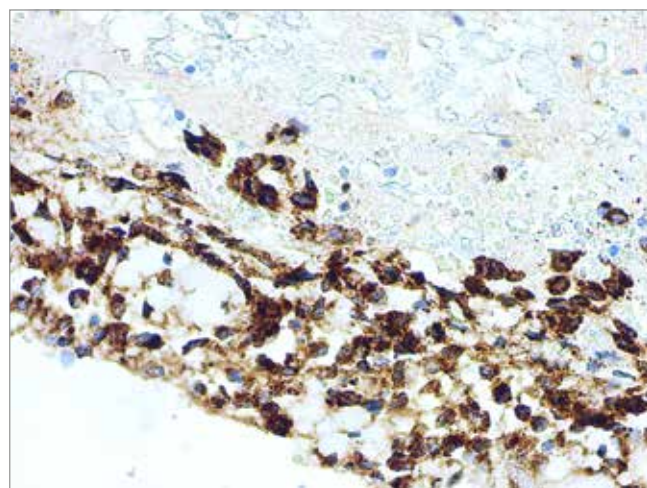


Рис. 5. Иммуногистохимическая реакция на HMB-45.

Положительная реакция в клетках опухоли мягкой мозговой оболочки головного мозга, $\times 200$

Fig. 5. HMB-45 immunohistochemical reaction. Positive reaction in the cells of the tumor of the pia mater, $\times 200$

Учитывая диффузное поражение оболочек головного и спинного мозга, инвазию в ткань мозга и спинномозговые корешки, можно заключить, что у пациента имел место первичный диффузный менингеальный меланоматоз.

Обсуждение

По результатам анализа A. Baumgartner et al. [2] было установлено, что чаще ПДММ встречается у мужчин. Пиковые значения приходятся на дошкольный возраст и пятое десятилетие жизни (медиана возраста на

момент постановки диагноза – 36 лет). Наиболее распространенными клиническими проявлениями заболевания являются судороги, расстройства вербальной коммуникации, симптомы и признаки повышенного внутричерепного давления, психические расстройства, параличи черепно-мозговых нервов и сдавление спинного мозга. Типично одновременное проявление симптомов поражения многих областей ЦНС.

Классические методы визуализации, используемые для диагностики ПДММ, включают МСКТ, МРТ и позитронно-эмиссионную томографию. На МРТ меланин гиперинтенсивен на T1-взвешенных изображениях и гипоинтенсивен на T2-взвешенных изображениях [2, 5]. Данные исследования могут ответить на вопрос о характере поражения (ограниченное или диффузное), но не информируют о степени агрессивности, то есть не дифференцируют доброкачественные и злокачественные поражения [2].

При анализе спинномозговой жидкости при ПДММ выявляют высокую концентрацию белка и низкую концентрацию глюкозы. Реактивный лимфоцитарный плеоцитоз и цитологическая идентификация злокачественных клеток являются дополнительными типичными результатами анализа ликвора при ПДММ. Однако сообщается, что атипичные клетки зачастую обнаруживаются лишь при повторных заборах ликвора [2, 8, 9]. В качестве перспективных методов диагностики предполагается изучение спинномозговой жидкости на наличие мутаций, в частности *NRAS* [2, 3].

Основным и наиболее точным методом верификации остается гистологическое исследование [3, 5, 10]. Морфологически ПДММ проявляется диффузной мультифокальной пролиферацией меланоцитов в мягкой мозговой оболочке с признаками цитологической атипичности, и/или митотической активности, и/или инвазией в вещество мозга [2, 5, 10]. Меланоциты в ПДММ при иммуногистохимических реакциях экспрессируют общие меланоцитарные маркеры (S-100, HMB-45, Melan-A). Тем не менее диффузный характер роста является ограничивающим фактором при получении репрезентативных и достаточных образцов ткани, что может приводить к ложноотрицательным результатам при исследовании биопсий [3].

К заболеваниям, которые могут имитировать ПДММ, относятся подострый менингит, вирусный энцефалит, лимфома, нейросаркоидоз, метастатическая карцинома, острый диссеминированный энцефаломиелит [2, 3].

ПДММ характеризуется агрессивным течением с крайне неблагоприятным прогнозом. Медиана общей выживаемости с момента постановки диагноза составляет 4 месяца с максимумом до 12 месяцев [3].

Алгоритм лечения менингеального меланоматоза не разработан и сопряжен со значительными трудностями, поскольку опухоль нечувствительна к химио- и лучевой терапии.

Заключение

Данный случай демонстрирует крайне редкое диффузное меланоцитарное злокачественное поражение центральной нервной системы. Клинически заболевание проявлялось головной болью, рвотой, мозжечковым синдромом и впоследствии эпилептическим синдромом, развитием левостороннего гемипареза. Длительность заболевания от появления первых клинических признаков до летального исхода составила 2,5 месяца. Учитывая редкость данной патологии, неспецифичность клинических симптомов и зачастую результатов визуализации, лабораторных и цитологических исследований, диагноз «первичный диффузный менингеальный меланоматоз» ставят методом исключения. В связи с этим морфологическое исследование является основным и наиболее точным методом верификации.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Е.И. Джого, В.В. Свистунов.

Сбор и обработка материала – Е.И. Джого.

Написание текста – Е.И. Джого.

Редактирование – Е.И. Джого, В.В. Свистунов.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – E.I. Dzghoga, V.V. Svistunov.

Collected the data and performed the analysis – E.I. Dzghoga.

Wrote the paper – E.I. Dzghoga.

Edited the manuscript – E.I. Dzghoga, V.V. Svistunov.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Мацко М.В., Мацко Е.Д.* Нейроонкология, 2021. Краткий анализ новой классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2022;17(2):88–100. DOI: 10.21638/spbu11.2022.202.
2. *Matsko MV, Matsko ED.* Neuro-oncology, 2021. Brief analysis of the new World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2022;17(2):88–100 (In Russ.). DOI: 10.21638/spbu11.2022.202.
3. *Pellerino A, Verdijk RM, Nichelli L, Andratschke NH, Idhah A, Goldbrunner R.* Primary meningeal melanocytic tumors of the central nervous system: a review from the ultra-rare brain tumors task force of the European Network for Rare Cancers (EURACAN). Cancers (Basel). 2024;16(14):2508. DOI: 10.3390/cancers16142508.
4. *Baumgartner A, Stepien N, Mayr L, Madlener S, Dorfer C, Schmook MT et al.* Novel insights into diagnosis, biology and treatment of primary diffuse leptomeningeal melanomatosis. J Pers Med. 2021;11(4):292. DOI: 10.3390/jpm11040292.
5. *Virchow R.* Pigment und diffuse Melanose der Arachnoides. Archiv F Pathol Anat. 1859;16(1):80–182. DOI: 10.1007/BF01945262.

5. Ситовская Д.А., Вербицкий О.П., Петрова Ю.А., Соколова Т.В., Забродская Ю.М. Первичный диффузный меланоматоз мягкой мозговой оболочки: обзор литературы и собственное наблюдение. Архив патологии. 2022;84(1):27–32. DOI: 10.17116/patol20228401127.
Sitovskaya DA, Verbitsky OP, Petrova YuA, Sokolova TV, Zabrodskaya YuM. Primary diffuse meningeal melanomatosis: a literature review and a case report. Archive of Pathology = Arkhiv patologii. 2022;84(1):27–32 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20228401127.
6. Герасименко Г.А., Шагал Л.В., Барабанова М.А., Заболотских Н.В., Блуменау И.С. Диффузный менингеальный меланоматоз центральной нервной системы. Кубанский научный медицинский вестник. 2014;1(143):196–198. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21275893> (получено 11.07.2025).
Gerasimenko GA, Shagal LV, Barabanova MA, Zabolotskiy NV, Blumenau IS. Diffuse meningeal melanomatosis of the central nervous system. Kuban scientific medical bulletin. 2014;1(143):196–198 (In Russ.). Available from <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21275893> (accessed 11.07.2025).
7. Субботин А.В., Семенов В.А., Сидоров А.В., Мошнегуц С.В., Зуева С.А., Колядов В.А. Меланоматоз головного мозга – сложная проблема современной медицины. Дальневосточный медицинский журнал. 2021;2: 65–69. DOI: 10.35177/1994-5191-2021-2-65-69.
Subbotin AV, Semenov VA, Sidorov AV, Moshneguts SV, Zueva SA, Kolyadov VA. Melanomatosis of the brain – a complex problem of modern medicine. Far Easter Medical Journal. 2021;2:65–69 (In Russ.). DOI: 10.35177/1994-5191-2021-2-65-69.
8. Tamura Y, Umeda Y, Umeda M, Oyake M, Usuda H, Fujita N. A case of meningeal melanomatosis diagnosed by immunostaining of cerebrospinal fluid. Rinsho Shinkeigaku. 2020;7(60(8)):565–8 (In Japanese). DOI: 10.5692/clinicalneuro.60.cn-001436.
9. Eaton J, Lee S, Kerrigan DLG. Primary leptomeningeal melanomatosis manifesting as new-onset refractory status epilepticus a case report – where do you get the best cerebrospinal fluid sample? Seizure. 2021;86:77–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.01.022.
10. Selvarajan JMP, Epari S, Sahu A, Dasgupta A, Chatterjee A, Gupta T. Pearls & Oy-sters: primary diffuse leptomeningeal melanocytosis: a diagnostic conundrum. Neurology. 2023;1;101(5): e576–80. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207195.

Информация об авторах

Екатерина Игоревна Джога – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Иркутской городской клинической больницы № 1, ассистент кафедры патологической анатомии Иркутского государственного медицинского университета.

Владимир Владимирович Свистунов – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением Иркутской городской клинической больницы № 1, заведующий кафедрой патологической анатомии Иркутского государственного медицинского университета.

Author information

Ekaterina I. Dzhoga – Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Department of Pathology, Irkutsk City Clinical Hospital No. 1; Assistant, Department of Anatomic Pathology, Irkutsk State Medical University.
<https://orcid.org/0009-0001-7154-3382>

Vladimir V. Svistunov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathology, Irkutsk City Clinical Hospital No. 1; Head of the Department of Anatomic Pathology, Irkutsk State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-8266-0285>

Автоматизированная система диагностики аденокарциномы предстательной железы на базе искусственного интеллекта

Д.С. Швороб¹, Е.А. Хрюкин²

¹ ФГБОУ ВО Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького Минздрава России, Донецк, Россия

² ФГБОУ ВО Донецкий национальный технический университет, Донецк, Россия

Резюме. Введение. Предстательная железа – одна из самых частых локализаций у мужчин среди всех онкологических заболеваний. Гистологическая классификация рака предстательной железы основана на шкале Глисона и часто ограничена субъективным решением и практическим опытом врача-патологоанатома. Программы, основанные на искусственном интеллекте, способны преодолеть данный недостаток и имеют потенциал исследования и использования в клинической практике. Цель исследования – разработать интеллектуальную автоматизированную систему на основе глубокого обучения с целью морфологической диагностики рака предстательной железы с дифференциацией по шкале Глисона.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили биоптаты предстательной железы 200 пациентов с подозрением на рак. 882 готовых гистологических препарата оцифровывались на автоматическом сканере с последующим созданием полнослайдовых изображений. Полученные тяжеловесные фотографии формата TIFF конвертировались в приемлемый для работы в аннотаторе формат JPEG. Аннотирование проводилось с помощью веб-инструмента MakeSense.AI. По результатам работы последнего подготавливались наборы данных для обучения моделей первичной и вторичной классификации, а также сегментации.

Результаты. Мера производительности вторичного классификатора, определяющего, присутствуют ли на микрофотографии комплексы рака, без указания их локализации и конкретной степени дифференцировки, составила 0,965. Аналогичный показатель работы сегментатора, выделяющего контуры железистых структур и уточняющего степень их дифференцировки по шкале Глисона, составил в среднем 0,798.

Заключение. Качественная работа сегментатора требует большего объема данных и дальнейшего обучения нейросети, однако результаты подтверждают, что алгоритм искусственного интеллекта имеет высокий потенциал для улучшения качества морфологической диагностики.

Ключевые слова: нейронная сеть, искусственный интеллект, сегментация, рак предстательной железы

Для корреспонденции: Данил Сергеевич Швороб. E-mail: mcshady@mail.ru

Для цитирования: Швороб Д.С., Хрюкин Е.А. Автоматизированная система диагностики аденокарциномы предстательной железы на базе искусственного интеллекта. Клини. эксп. морфология. 2025;14(6):71–78. DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.71-78.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 03.07.2025. Получена после рецензирования 08.08.2025. Принята в печать 29.09.2025.

Automated prostate adenocarcinoma diagnostic system based on artificial intelligence

D.S. Shvorob¹, E.A. Khriukin²

¹ M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia

² Donetsk National Technical University, Donetsk, Russia

Abstract. Introduction. Prostate cancer is one of the most common types of male cancers. Histological classification of prostate cancer is based on the Gleason grading system and often limited by the subjective decision and practical experience of a pathologist. AI-driven tools allow for overcoming the limitations mentioned and, therefore, have potential for research and application in clinical practice. The study aimed to develop an AI-driven tool based on deep learning for morphological diagnosis of prostate cancer with Gleason score.

Materials and methods. We analyzed prostate biopsy samples collected from 200 patients with suspected prostate cancer. A total of 822 histological samples were digitized using an automated scanner to produce

whole-slide images. Large TIFF images were converted to JPEG for use with the annotation tool MakeSense. AI. Annotator-labeled data were then used to create datasets for training primary and secondary classification models, as well as for segmentation.

Results. The productivity of the secondary classifier, indicating the presence of cancerous glands in the microscopy image without specifying their localization and precise degree of differentiation, was 0.965. Similarly, the segmentator, which delineates glandular contours and refines their differentiation according to the Gleason scale, averaged 0.798.

Conclusion. Effective operation of the segmentator requires a larger dataset and further neural network training; however, the results confirm that the developed AI algorithm has high potential for improving the quality of morphological diagnosis.

Keywords: neural network, artificial intelligence, segmentation, prostate cancer

Corresponding author: Danil S. Shvrob. E-mail: mcshady@mail.ru

For citation: Shvrob D.S., Khriukin E.A. Automated prostate adenocarcinoma diagnostic system based on artificial intelligence. Clin. exp. morphology. 2025;14(6)71–78 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.71-78.

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

Received 03.07.2025. **Received in revised form** 08.08.2025. **Accepted** 29.09.2025.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является второй по частоте причиной смерти у мужчин среди всех онкологических заболеваний. РПЖ классифицируется по шкале Глисона, установленной Дональдом Глисоном в 1966 году. Данная система хотя и пересматривалась в 2005 и 2014 годах, признана Всемирной организацией здравоохранения как один из важнейших инструментов в прогнозировании заболевания и выборе тактики лечения. Шкала Глисона ориентируется на морфологическую структуру опухоли и включает в себя пять градаций, где 1 означает высокую дифференцировку, а 5 – низкую. Оценка 1–3 по Глисону обозначает хорошо разделенные тубулярные железы, отличающиеся от нормальных отсутствием базального слоя миоэпителия, оценка 4 по Глисону подразумевает cribriformные и гломерулоидные варианты, а также микрожелезистые структуры, оценка 5 – отдельные опухолевые клетки, солидные и скirrosные структуры, а также комедонекрозы [1].

Морфологическая диагностика, основанная на визуальном анализе тканевых и клеточных структур, часто ограничена субъективным решением и практическим опытом патологоанатома и иногда страдает от сниженной воспроизводимости результатов. Данное обстоятельство критически важно при оценке по шкале Глисона, в особенности в случаях, где гистологические структуры визуально схожи.

Автоматизированные диагностические программы, основанные на искусственном интеллекте (ИИ), способны преодолеть описанные недостатки, а следовательно, имеют потенциал исследования и использования в клинической практике [2–4]. Это становится все реальнее с развитием методов глубокого обучения, специализирующихся на создании нейронных сетей, способных извлекать высокоуровневые признаки из большого объема разнообразных исходных данных. Такие нейрон-

ные сети состоят из входного слоя, множества скрытых слоев и выходного слоя, повторяя архитектуру головного мозга, что позволяет ИИ самостоятельно выявлять и иерархически представлять сложные зависимости в данных. Именно с методами глубокого обучения связано развитие компьютерного зрения, используемого в морфологической диагностике [5].

Эффективность использования ИИ в патологической анатомии возросла с появлением технологии полнослайдового изображения и цифровых гистосканеров,кратно улучшив качество микрофотографий и таким образом увеличив объем анализируемой информации, а также позволив полностью имитировать просмотр гистологического препарата за световым микроскопом, выводя изображение на монитор [6].

Недавние исследования показали, что системы компьютерного зрения могут точно обнаруживать злокачественные новообразования в гистологических изображениях [7]. Первые работы в аспекте диагностики РПЖ датируются 2016 годом и ограничиваются диагностикой одной из возможных градаций по шкале Глисона [8]. В более поздних работах авторы обучали ИИ распознавать все имеющиеся гистологические паттерны на микрофотографии и делать вывод о прогнозе заболевания (например, 3+4 или 4+3 по Глисону) [9–12]. Вершиной исследования возможностей ИИ в диагностике РПЖ на данный момент является проведенный в 2020 году PANDA challenge – соревнование, объединившее 1290 разработчиков программного обеспечения для создания алгоритмов выявления РПЖ и ее автоматической классификации по Глисону на основе 10 616 оцифрованных биопсий, в ходе которого разработанные программы ИИ продемонстрировали точность диагностики, сопоставимую с экспертными заключениями врачей-патологоанатомов [13].

Указанные работы свидетельствуют о том, что автоматизированная оценка РПЖ по шкале Глисона

является выполнимой задачей. Развитие технологий ИИ делает их доступными для всего большего числа пользователей, предоставляя возможность экспериментировать с различными вариантами нейросетей и методами их обучения. Следовательно, возникает интерес в создании собственного доступного программного инструмента диагностики РПЖ.

Цель исследования – разработать интеллектуальную автоматизированную систему на основе глубокого обучения, способную проводить морфологическую диагностику рака предстательной железы и его дифференцировку по шкале Глисона.

Материалы и методы

Диагностическое исследование проводилось с июля 2024 по март 2025 года на базе республиканской клинической больницы им. М.И. Калинина и республиканского онкологического центра им. проф. Г.В. Бондаря в Донецке. Были соблюдены все этические требования по анонимизации и защите персональных данных пациентов (протокол № 8 от 19.12.2024 заседания комиссии по биоэтике ДонГМУ им. М. Горького).

Всего отобрали 200 пациентов, которым в период с 2023 по 2024 год выполнялась биопсия предстательной железы с подозрением на рак. Все биопсии проделаны трансректальным методом. Средний возраст пациентов составил $67 \pm 0,49$ года, где минимальное значение равнялось 47, а максимальное – 86 годам. Согласно классификации возрастных периодов число пациентов среднего, пожилого и старческого возраста составило 28 человек (14%), 144 (72%) и 28 (14%), соответственно. По географическому распределению доля пациентов из городских населенных пунктов равнялась 77,5% (155 человек), из сельских – 22,5% (45 человек).

Биопсийный материал фиксировали в 10% растворе холодного нейтрального формалина (рН 7,4) в течение 24 часов. Фиксированные в формалине кусочки ткани после дегидратации заливали в высокоочищенный парафин. Из парафиновых блоков на ротационном микротоме изготавливали серийные гистологические срезы толщиной $5,0 \pm 1,0$ мкм, которые окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином. Всего было изготовлено 822 гистологических препарата (в среднем по 4,1 гистологического стекла на одного пациента). Для создания полнослайдовых изображений использовался автоматический гистосканер KF-PRO-020-HI (KFBIO, Китай), сохраняющий файлы в формате TIFF весом от 300 Мб до 1,5 Гб. Сформированная база данных включила в себя 239 микрофотографий образцов здоровой ткани предстательной железы (29%), 271 фотографию с железами типа 3 по Глисону (32,9%), 230 фотографий с железами типа 4 по Глисону (27,9%), и 82 фотографии со структурами типа 5 по Глисону (10%). Полученные изображения были распределены на две группы: блок данных с 550 фотографиями для обучения автоматизированной системы (67%) и блок данных с 272 фотографиями для ее тестирования (33%).

Два врача-патологоанатома с опытом работы более 5 лет (врач 1 и врач 2, соответственно), а также врач-патологоанатом с опытом работы менее 5 лет (врач 3) последовательно оценивали полученные гистологические препараты, диагностировали гиперплазию и рак предстательной железы с классификацией по шкале Глисона. В последующем врач 3 участвовал в аннотировании микрофотографий и обучении нейросети.

Проблема обработки и хранения тяжеловесных TIFF-файлов, заключающаяся в падении производительности процессора и возможности просмотра фотографий исключительно приложением K-Viewer (KFBIO, Китай), была решена с помощью языка Python (Python Software Foundation, США), а также библиотек `large-image` и `tiffle`. Данный метод позволял загружать и обрабатывать TIFF-изображения по частям, одновременно конвертируя их в формат JPEG, обеспечивающий баланс между размером (от 2 до 10 Мб) и качеством изображения. Новый формат полнослайдовых изображений дал возможность использовать встроенные в Windows инструменты просмотра фотографий, а также значительно снизил нагрузку на процессор.

Последующая обработка изображения состояла из трех этапов и осуществлялась благодаря библиотеке OpenCV: сконвертированное фото подвергалось пороговой бинаризации и поиску контуров для выделения участков, содержащих клеточные и тканевые структуры, после чего изображение разбивалось на фрагменты и сохранялось. В названии сохраненного JPEG-файла кодировались имя исходного файла, разрешение сконвертированного изображения и координаты вырезанной области, что необходимо для переноса будущей аннотации на исходное изображение.

Полученные JPEG-файлы с областями интереса, содержащие элементы биопсии, загружались в бесплатный онлайн-инструмент для разметки изображений MakeSense.AI (США). В данном приложении врач 3 с помощью полигональной разметки обводил контуры отдельных железистых структур или скоплений похожих по строению желез и выполнял аннотацию подпадающих под одну классификацию морфологических вариантов РПЖ, включающую в себя категории Normal, Gleason 3, Gleason 4, Gleason 5 (рис. 1 A–D). В результате тубулярные с округлым просветом, а также с папиллярными выростами структуры, имеющие базальный слой миоэпителия, аннотировались как Normal. Тубулярные структуры без миоэпителия аннотировались как Gleason 3, структуры по типу криброза и микрожелезистый вариант без миоэпителия указывались как Gleason 4, а солидный тип опухоли, одиночные опухолевые клетки и железистые структуры с комедонекрозами как Gleason 5. Очаги инвазивного роста одиночных опухолевых клеток также обводились полигональной разметкой.

По результатам работы аннотатора подготавливались наборы данных в формате COCO для обучения моделей классификации и сегментации. На основании

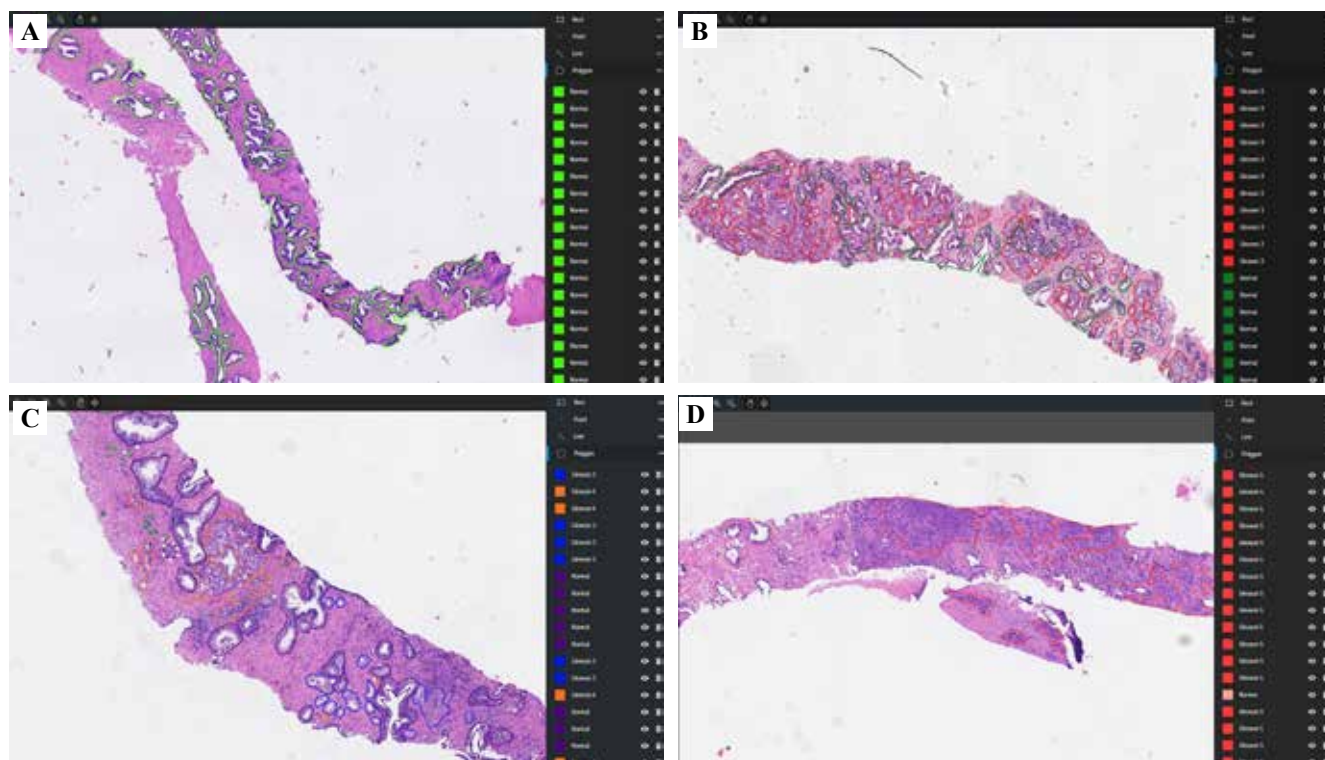


Рис. 1. Пример аннотирования полнослайдовых изображений.

А – разметка желез категории Normal, В – разметка желез категорий Normal и Gleason 3, С – разметка желез категорий Normal, Gleason 3, Gleason 4 и Gleason 5, D – разметка желез категорий Normal и Gleason 5

Fig. 1. Example of annotating whole-slide images.

A – annotation of glands in the Normal category, B – annotation of glands in the Normal and Gleason 3, C – annotation of glands in the Normal, Gleason 3, Gleason 4, and Gleason 5, D – annotation of glands in the Normal and Gleason 5

предсказаний обученной модели первичной классификации формировались векторы признаков, на которых обучалась модель вторичной классификации.

В качестве базовых архитектур для решения задач классификации и сегментации были выбраны предобученные модели семейства YOLO (Ultralytics, США) версии 11. Для задачи классификации использовалась облегченная модель YOLO11S-CLS, адаптированная для быстрого обучения на ограниченных ресурсах. Для решения задачи сегментации применялась модель YOLO11N-SEG, представляющая собой компактную и вычислительно эффективную архитектуру.

В процессе обучения была применена аугментация данных, включающая в себя переворачивание, отзеркаливание и цветовую коррекцию микрофотографий.

Для тестирования ИИ каждое полнослайдовое изображение биоптата предстательной железы с гистосканера загружалось на фрагментатор, где разбивалось на небольшие фрагменты (тайлы) размером 1024×1024 пикселя. Одновременно происходила фильтрация тайлов, на которых процент содержания полезной информации был ниже установленного порогового значения. Отобранные фрагменты изображения поступали в первичный классификатор, анализирующий наличие на них железистых комплексов и формирующий

векторы признаков, представляющие собой числовое описание визуальных характеристик. После обработки всех тайлов полученный набор векторов признаков поступал на вторичный классификатор, который выдавал результат о наличии или отсутствии рака на микрофотографии.

Параллельно с этим отобранные тайлы с полезной информацией поступали на сегментатор фрагментов, определяющий контуры железистых структур на каждом тайле, после чего при необходимости проводилось объединение полученных контуров. В результате на изображении были видны контуры предполагаемых объектов, норма или степень дифференцировки раковой железы по шкале Глисона, что позволяло уточнить диагноз, предсказанный вторичным классификатором.

Для определения достоверности результатов разработанной модели высчитывался показатель AUC (area under the ROC curve) (рис. 2). Кривая ROC – это двухосный график, где за ось X отвечает количество ложноположительных результатов, а за ось Y – истинноположительных. Следовательно, показатель AUC, равный единице, указывает на идеальную работу нейросети, а показатель, близкий к нулю, – на невозможность нейросети проводить различия между анализируемыми данными.

Результаты

Система ИИ в лице вторичного классификатора сумела провести первичную диагностику на уровне рак/не рак без указания его конкретной локализации и степени дифференцировки во всех тестируемых 272 случаях ($AUC=0,965$, рис. 3 А, В). Система ИИ на данном этапе достигла полного согласия с экспертами-патологоанатомами. При этом совместное использование

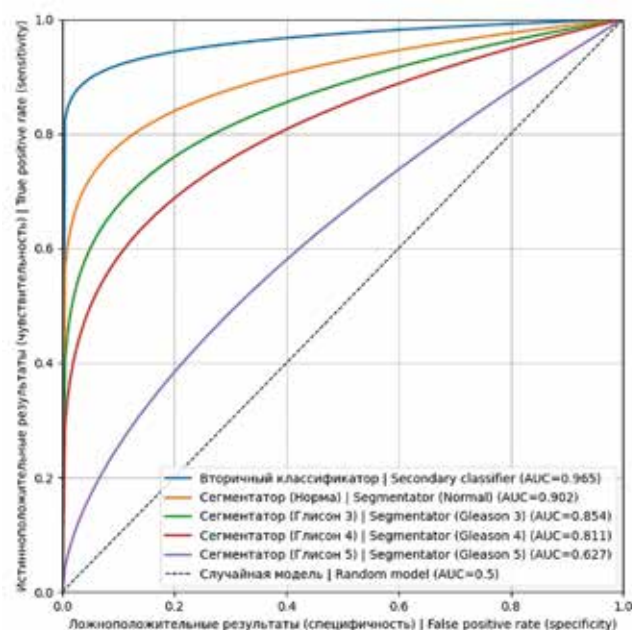


Рис. 2. Кривые ROC для модулей классификации и сегментации

Fig. 2. ROC-curves for classification and segmentation modules

ИИ с визуальной оценкой позволило врачам сократить время просмотра гистологических препаратов.

Несмотря на это, платформа ИИ не смогла сегментировать около 10–15% представленных желез. Чувствительность сегментации одинаковых железистых структур на разных срезах одной микрофотографии также остается изменчивой. Сегментация заключается в определении контуров железистых структур и уточнении их классификации по шкале Глисона при обнаружении паттернов незрелой опухоли. Имеющиеся недостатки сегментатора будут решены накоплением большего объема данных с качественными гистологическими препаратами и их аннотированием. При этом, несмотря на разную чувствительность к железистым структурам в пределах одного микропрепарата, специфичность сегментатора остается относительно высокой, благодаря чему итоговый резюмирующий вывод по классификации Глисона РПЖ согласовывался с мнением врача 1 и врача 2. Лучший показатель относится к гистологически нормальным железам предстательной железы ($AUC=0,902$, рис. 4 А). Такой результат трактуется весьма простой идентификацией нормальных желез, заключающейся в обнаружении миоэпителиального слоя клеток под ацинарным эпителием. Следующей по результативности стала сегментация опухолевых тубулярных структур и диагностика Глисон 3 ($AUC=0,854$, рис. 4 В). Для Глисон 4 более низкий показатель обнаружения ($AUC=0,811$, рис. 4 С) соотносится с тем, что в классификации под данной степенью дифференцировки определяют разнообразные варианты строения незрелых железистых структур: криброзных, гломерулоидных, микроацинарных. Наконец, для Глисон 5 AUC составил 0,627 (рис. 4 D).

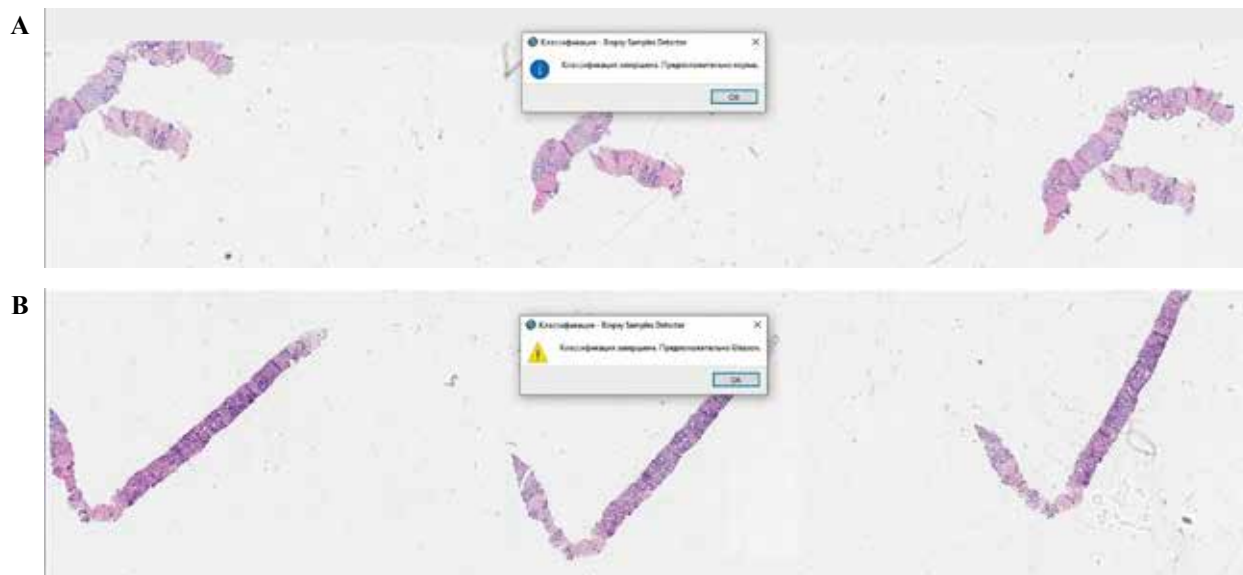


Рис. 3. Пример работы вторичного классификатора.

А – опухоль не обнаружена, В – обнаружен рак

Fig. 3. Example of secondary classifier operation.

А – no tumor detected, В – cancer detected

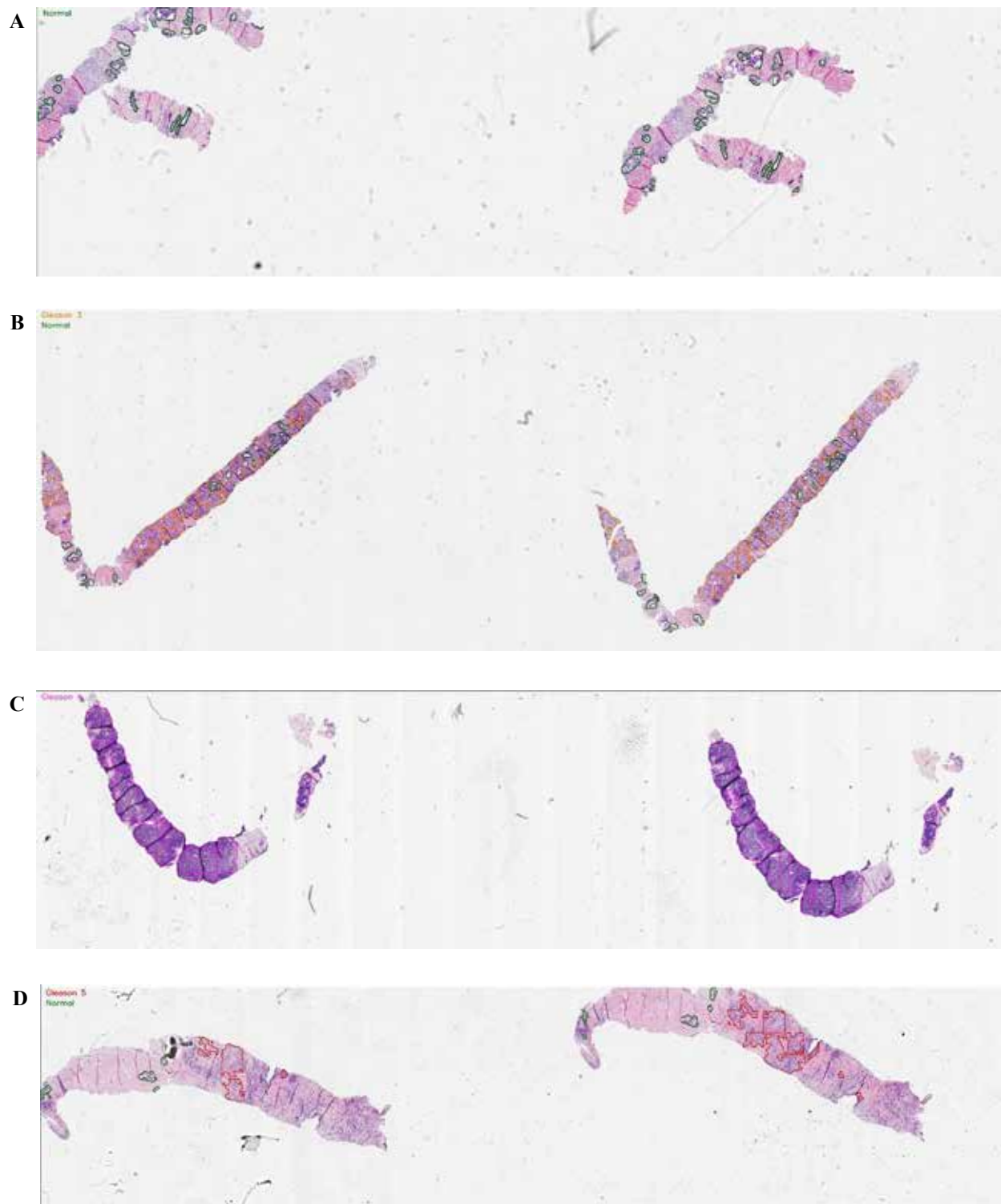


Рис. 4. Пример работы сегментатора.

А – обнаружены железы гистологически нормального строения, В – обнаружены железы нормального строения и очаги аденокарциномы типа Глисон 3, С – обнаружены очаги аденокарциномы типа Глисон 4, Д – обнаружены железы нормального строения и очаги аденокарциномы типа Глисон 5

Fig. 4. Example of segmentator operation.

A – histologically normal glands, B – normal glands and Gleason 3 adenocarcinoma foci, C – Gleason 4 adenocarcinoma foci, D – normal glands and Gleason 5 adenocarcinoma foci

Такой невысокий результат можно объяснить как сложностью интерпретации гистологических паттернов для ИИ (одиночные опухолевые клетки, солидные, а также крибровые с комедонекрозами), так и малой частотой встречаемости данной дифференцировки, что отражено в имеющейся базе данных.

Обсуждение

Это исследование показало, что диагностическая программа на основе ИИ, использующая модели глубоких сверточных нейронных сетей, может четко дифференцировать рак от гистологически нормальной ткани, а также определять, хотя и менее успешно, различные морфологические варианты РПЖ по шкале Глисона. Кроме того, алгоритм компьютерного зрения на базе ИИ предоставляет важный инструмент для обучения и подготовки студентов и ординаторов кафедры патологической анатомии ДонГМУ им. М. Горького.

Визуальная гистологическая диагностика опухолей в целом и РПЖ в частности остается относительно субъективной. Точность патологоанатомического диагноза может изменяться в зависимости от степени подготовки и опыта врача. Таким образом, существует необходимость в беспристрастном инструменте поддержки принятия решений, который мог бы активизировать процесс количественной оценки РПЖ по шкале Глисона. Исследования в этом направлении имеют потенциал использования, особенно в тех медицинских учреждениях, где не хватает патологоанатомов с опытом просмотра микропрепаратов предстательной железы.

Аналогично работам, ставшим ориентиром проведенного исследования [8–10], нейросеть была обучена, используя аннотации одного патологоанатома (врач 3), чтобы избежать несогласованности для одних и тех же морфологических раковых структур. Этот подход позволил ИИ показать высокую точность в обнаружении рака простаты на уровне гистологического препарата ($AUC=0,965$). На наш взгляд, разработанную программу после дообучения аннотатора можно применять в клинических условиях. Уже на данном этапе разработки нейросеть обеспечивает облегчение и ускорение диагностического процесса при РПЖ.

Несмотря на это, у данного исследования есть свои ограничения. Программа работает с полнослайдовыми изображениями и качественными гистологическими препаратами. Уровень автоматизированной диагностики резко падает при использовании микрофотографий с малым разрешением, а также при дефектах проводки или окрашивания гистологического препарата. Тем не менее в будущем это ограничение может быть адаптировано под имеющуюся программу.

Биопсийные препараты собраны из двух патологоанатомических отделений города Донецка, следовательно, полученные полнослайдовые изображения были относительно однородными. Как итог, может потребоваться дополнительное обучение нейросети с

использованием гистологических препаратов из других лабораторий, прежде чем автоматизированная система может быть широко использована.

Заключение

В результате исследования разработана автоматизированная система на основе искусственного интеллекта, способная эффективно дифференцировать гистологически нормальные железы предстательной железы от аденокарциномы благодаря работе вторичного классификатора. Сегментация раковых желез, несмотря на относительную специфичность дифференцировки рака предстательной железы по шкале Глисона, имеет ряд ограничений в чувствительности, особенно при низкодифференцированных формах опухоли. Дальнейшая работа должна быть направлена на увеличение базы обучающих данных и улучшение алгоритмов сегментации для повышения их точности и надежности.

Вместе с тем интеграция искусственного интеллекта с алгоритмом компьютерного зрения с целью морфологической диагностики рака предстательной железы показывает высокий потенциал для дальнейших разработок.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Д.С. Швороб, Е.А. Хрюкин.
Сбор и обработка материала – Д.С. Швороб.
Написание текста – Д.С. Швороб, Е.А. Хрюкин.
Редактирование – Д.С. Швороб.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – D.S. Shvorb, E.A. Khriukin.
Collected the data and performed the analysis – D.S. Shvorb.
Wrote the paper – D.S. Shvorb, E.A. Khriukin.
Edited the manuscript – D.S. Shvorb.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason grading of prostatic carcinoma: an update with discussion on practical issues to implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(4):e1–e7. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000820.
2. Hunter B, Hindocha S, Lee RW. The role of artificial intelligence in early cancer diagnosis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1524. DOI: 10.3390/cancers14061524.
3. Заридзе Д.Г. Перспективы применения искусственного интеллекта для повышения эффективности скрининга злокачественных новообразований. *Общественное здоровье*. 2024;4(4):24–42. DOI: 10.21045/2782-1676-2024-4-4-24-42. Zaridze DG. Prospects of using artificial intelligence for improving cancer screening efficacy. *Public Health*. 2024;4(4):24–42 (In Russ.). DOI: 10.21045/2782-1676-2024-4-4-24-42.

4. Бузаев И.В., Плечев В.В., Галимова Р.М., Киреев А.Р., Юлдыбаев Л.Х., Шайхулова А.Ф. и др. Развитие технологий искусственного интеллекта в онкологии и лучевой диагностике. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):208–215. DOI: 10.24060/2076-3093-2018-8-3-208-215.
Buzaev IV, Plechev VV, Galimova RM, Kireev AR, Yuldybaev LK, Shaykhulova AF et al. Artificial intelligence developments in medical visualization and oncology. Creative surgery and oncology. 2018;8(3):208–215 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2018-8-3-208-215.
5. Волкова Л.В., Батищев А.В., Михалева Л.М. Исследование патологии желудка с использованием методов искусственного интеллекта для анализа данных микроскопии. Клиническая и экспериментальная морфология. 2024;13(3):5–15. DOI: 10.31088/CEM2024.13.3.5-15.
Volkova LV, Batishchev AV, Mikhaleva LM. Studying gastric pathologies using artificial intelligence to analyze microscopy data. Clinical and experimental morphology. 2024;13(3):5–15 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.3.5-15.
6. Mosch L, Fürstenau D, Brandt J, Wagnitz J, Klopfenstein SA, Poncette AS et al. The medical profession transformed by artificial intelligence: qualitative study. Digit Health. 2022;8:20552076221143903. DOI: 10.1177/20552076221143903.
7. Попов Г.В., Чуб А.А., Лернер Ю.В., Цой Л.В., Дубинина А.В., Варшавский В.А. Искусственный интеллект в диагностике рака предстательной железы. Архив патологии. 2021;83(2):38–45. DOI: 10.17116/patol20218302138.
Popov GV, Chub AA, Lerner YuV, Tsoy LV, Dubinina AV, Varshavsky VA. Artificial intelligence in the diagnosis of prostate cancer. Archive of Pathology = Arkhiv patologii. 2021;83(2):38–45 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20218302138.
8. Nguyen TH, Sridharan S, Macias V, Kajdacsy-Balla A, Melamed J, Do MN et al. Automatic Gleason grading of prostate cancer using quantitative phase imaging and machine learning. J Biomed Opt. 2017;22(3):36015. DOI: 10.1117/1.JBO.22.3.036015.
9. Morozov A, Taratkin M, Bazarkin A, Rivas JG, Puliatti S, Checucci E et al. A systematic review and meta-analysis of artificial intelligence diagnostic accuracy in prostate cancer histology identification and grading. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023;26(4):681–92. DOI: 10.1038/s41391-023-00673-3.
10. Busby D, Grauer R, Pandav K, Khosla A, Jain P, Menon M et al. Applications of artificial intelligence in prostate cancer histopathology. Urol Oncol. 2024;42(3):37–47. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.12.002.
11. Васильев А.О., Говоров А.В., Ким Ю.А., Арутюнян П.А., Пушкарь Д.Ю. Искусственный интеллект в ранней диагностике рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2025;18(1):42–49. DOI: 10.29188/2222-8543-2025-18-1-42-49.
Vasilyev AO, Govorov AV, Kim YuA, Arutyunyan PA, Pushkar DYU. Artificial intelligence in early diagnosis of prostate cancer. Experimental and Clinical Urology. 2025;18(1):42–49 (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2025-18-1-42-49.
12. Морозов А.О., Базаркин А.К., Вовденко С.В., Тараткин М.С., Балашова М.С., Еникеев Д.В. Применение искусственного интеллекта в молекулярной и генетической диагностике рака простаты. Вестник урологии. 2024;12(1):117–130. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-1-117-130.
Morozov AO, Bazarkin AK, Vovdenko SV, Taratkin MS, Balashova MS, Enikeev DV. Artificial intelligence in molecular and genomic prostate cancer diagnostics. Urology Herald. 2024;12(1):117–130 (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-1-117-130.
13. Bulten W, Kartasalo K, Chen PC, Ström P, Pinckaers H, Nagpal K et al. Artificial intelligence for diagnosis and Gleason grading of prostate cancer: the PANDA challenge. Nat Med. 2022;28(1):154–63. DOI: 10.1038/s41591-021-01620-2.

Информация об авторах

Данил Сергеевич Швороб – ассистент кафедры патологической анатомии ДонГМУ им. М. Горького.

Евгений Александрович Хрюкин – аспирант кафедры автоматизированных систем управления ДонНТУ.

Author information

Danil S. Shvorob – Assistant, Anatomic Pathology Department, M. Gorky Donetsk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6578-0050>

Evgeniy A. Khriukin – Graduate Student, Automated Control Systems Department, Donetsk National Technical University.

<https://orcid.org/0009-0001-2070-2371>

V научно-практическая конференция Межрегионального танаторадиологического общества «Танаторадиология: настоящее и будущее»

V Scientific and Practical Conference of the Interregional Thanatoradiological Society “Thanatoradiology: present and future”

9–10 октября 2025 года в Москве на базе Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России прошла V научно-практическая конференция Межрегионального танаторадиологического общества (МТО) «Танаторадиология: настоящее и будущее». В работе конференции приняли участие патологоанатомы, судебно-медицинские эксперты и рентгенологи из разных регионов Российской Федерации, Киргизской Республики (Бишкек) и Южно-Африканской Республики (Йоханнесбург), а также специалисты в области юриспруденции.

Открыл конференцию и обратился с приветственным словом к ее участникам директор НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова академик РАН Г.Т. Сухих, указавший на особую ответственность работы судебно-медицинских экспертов и патологоанатомов при проведении вскрытия тел погибших и умерших больных, повышение доказательности сделанных заключений путем применения лучевых методов исследования. Отмечая особую роль методов посмертной лучевой визуализации, Г.Т. Сухих подчеркнул, что первые посмертные рентгенограммы были сделаны менее чем через год после открытия рентгеновских лучей. Внедрение посмертных КТ и МРТ исследований существенно оптимизировало и облегчило проведение последующей аутопсии, позволило наглядно, в том числе при помощи 3D реконструкций, представлять и анализировать изменения органов и тканей неоднократно и дистанционно.

В первый день работы конференции состоялись три заседания. На первом заседании «Правовые и организационные вопросы использования танаторадиологии в России и в мире» под председательством академика РАН Н.С. Серовой, члена-корреспондента РАН Л.В. Кактурского и профессора В.А. Спиридонова были заслушаны доклады «Проблемные вопросы развития виртуальной аутопсии в Российской Федерации» (В.А. Спиридонов), «Патологоанатомические исследования в судебной практике: доказательственное значение, дефекты, влияние на итоговые решения» (М.С. Матейкович), «Танаторадиология как стратегическое направление развития учения о смерти» (А.П. Швальб), «Современное состояние организации посмертных лучевых исследований в мире: что нам известно» (У.Н. Туманова, А.И. Щеголев), «Искусственный интеллект и радиомический анализ в посмертной визуализации: текущие результаты и дальнейшие перспективы» (Ю.А. Васильев, А.К. Сморгкова, А.В. Владимирский, Р.А. Ерижиков) и «Правовые аспекты выдачи тела из патологоанатомических отделений» (Д.М. Мустафина-Бредихина).

На втором заседании «Возможности использования лучевой диагностики в работе патологоанатома и судебно-медицинского эксперта» под председательством члена-корреспондента РАН Л.В. Кактурского, доктора медицинских наук И.В. Бариновой и кандидата медицинских наук В.Г. Быченко были заслушаны доклады «Развитие алгоритмов автоматического принятия решений по поиску и идентификации инородных предметов и патологий» (Антонис Джозеф Аджид), «Применение унифицированного протокола интерпретации КТ головного мозга при СМЭ живых лиц» (Н.А. Медведева, Н.С. Серова), «Медицинский диэлькометрический датчик – современный электрофизический метод морфометрии ткани»



(Н.К. Исмаилов), «Недостатки медицинской документации и вскрытия как препятствие для установления причинно-следственной связи» (Ю.А. Солодовник), «Особенности производства судебно-медицинской экспертизы плодов и новорожденных в условиях Крайнего Севера» (М.В. Берлай, Ю.В. Васильев, С.В. Пятчук), «Возможности посмертных лучевых исследований при синдроме внезапной смерти младенца» (А.И. Щеголев, У.Н. Туманова) и «Современные решения в танаториологии» (А.О. Городецкий).

На третьем заседании «Танаториология: реализация и перспективы», где председательствовали профессор Ф.Г. Забозлаев, кандидат медицинских наук Ю.В. Кеменева и кандидат медицинских наук А.А. Каниболоцкий, прозвучали доклады «Изделия и оборудование из нержавеющей стали Tanartis» (Д.И. Букин, А.С. Смирнов), “Morphological sex estimation of the cranium and pelvis from low dose x-ray scans” («Определение половой принадлежности по морфологическим признакам черепа и таза на основе снимков, полученных при низкодозовом рентгене») (М.М. Boikano), «Вопросы нормативного и законодательного регулирования патологоанатомических и танаториологических исследований» (Ф.Г. Забозлаев), «Лучевые методы и посмертная диагностика кардиомиопатий» (И.О. Чижикова, С.В. Шигеев), «К вопросу исследования неопознанных костных останков плодов и детей» (М.В. Берлай), «Возможности компьютерной томографии лобных пазух в идентификации личности» (В.В. Тынникова, И.С. Пискунов) и «Лучевые и патологоанатомические характеристики посмертных изменений печени умерших новорожденных» (О.В. Савва, У.Н. Туманова, А.И. Щеголев).

Во второй день конференции на первом заседании «Частные задачи танаториологии в практической деятельности специалистов» под председательством профессора А.И. Щеголева, доктора медицинских наук У.Н. Тумановой, кандидата медицинских наук С.Э. Дубровой и кандидата медицинских наук Д.Н. Услонцева были представлены доклады, отражающие практическую деятельность танаториологии, – «Синдром детского сотрясения. Выявить нельзя пропустить» (Ю.В. Чумакова, С.Э. Дуброва), «Компьютерная томография в диагностике травматических поражений головы» (Е.В. Егорова, Е.М. Кильдюшов, У.Н. Туманова, А.И. Щеголев), «Синдром обратной артериальной перфузии и его исходы» (М.Ю. Шахина).

На втором заседании кандидат медицинских наук С.Э. Дуброва и кандидат медицинских наук Ю.В. Чумакова провели мастер-класс «Танаториология в судебно-медицинской экспертизе», основанный на личном опыте выполнения и анализа посмертных лучевых исследований в рамках судебно-медицинских экспертиз.

На итоговом заседании «Собрание правления и членов МТО» (председатели: доктор медицинских наук У.Н. Туманова, кандидат медицинских наук С.Э. Дуброва и профессор А.И. Щеголев) был заслушан отчет

о работе Межрегионального танаториологического общества за 2024–2025 годы президента общества А.И. Щеголева и высказаны предложения по плану мероприятий в 2026 году.

Таким образом, конференция была посвящена вопросам научного развития и практического применения посмертной лучевой диагностики в работе в области судебной медицины и патологической анатомии.

В рамках конференции обсуждены вопросы использования посмертной лучевой диагностики в разных регионах России, а также правовых особенностей и возможностей использования танаториологии на территории Российской Федерации; обозначены задачи и обсуждены вопросы посмертной лучевой диагностики, научно обоснованное решение которых необходимо разработать для целей судебно-медицинской экспертизы и патологической анатомии; заслушаны сообщения об успехах и перспективах использования методов лучевой диагностики в области посмертных исследований отечественных и зарубежных специалистов; обозначены возможности использования танаториологии в вопросах идентификации личности, антропологии и других сферах.

В работе конференции приняли участие представители International Committee of The Red Cross России и Республики Беларусь. Состоялась выставка производителей и поставщиков оборудования и расходных материалов: НПАО «АМИКО» (Москва), ООО «АДАНИ Рус» (Санкт-Петербург), ООО «БиоЛайн» (Санкт-Петербург), ООО «Биомед Системс» (Москва) и ООО «БиоВитрум» (Санкт-Петербург).

В научно-практическая конференция Межрегионального танаториологического общества «Танаториология: настоящее и будущее» была аккредитована в рамках непрерывного медицинского образования с начислением 9 зачетных единиц для каждого участника по специальностям судебно-медицинская экспертиза, патологическая анатомия и рентгенология. По материалам конференции издан сборник статей, печатный вариант которого получили ее участники, а электронный вариант размещен на сайте Межрегионального танаториологического общества ([www:thanatoradiology.ru](http://www.thanatoradiology.ru)) и сайте Российской научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU.

*А.И. Щеголев,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий 2-м патологоанатомическим отделением
НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова,
президент Межрегионального
танаториологического общества,*

*У.Н. Туманова,
доктор медицинских наук, ведущий научный
сотрудник 2-го патологоанатомического отделения
НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова,
вице-президент Межрегионального
танаториологического общества*