

КЛИНИЧЕСКАЯ и ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

При поддержке Российского общества патологоанатомов

Том 15 | № 1 | 2026

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;
«Белый список»
научных журналов;
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

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

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

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

Воложук 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

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

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

Редакционный совет

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 **15** | No **1** | 2026

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);
RUS White list
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”
Abrikosovsky 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

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

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

- | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>А.О. Дробинцева, А.Н. Тайц, С.А. Лаптев,
П.Э. Самарина, А.Д. Орлова, А.С. Абузова</i>
Формирование овариального резерва в яичниках
человека: морфологические и молекулярные
аспекты</p> | 5 | <p><i>A.O. Drobintseva, A.N. Taits, S.A. Laptiev,
P.E. Samarina, A.D. Orlova, A.S. Abuzova</i>
Establishment of the ovarian reserve in human ovaries:
morphological and molecular aspects</p> |
| <p><i>М.А. Багрецова, О.В. Паклина,
Н.С. Карнауков, И.С. Абрамов</i>
Внутрипеченочная холангиокарцинома</p> | 13 | <p><i>M.A. Bagretsova, O.V. Paklina,
N.S. Karnaukhov, I.S. Abramov</i>
Intrahepatic cholangiocarcinoma</p> |

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ORIGINAL RESEARCH

- | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>С.И. Вдовенко, И.В. Аверьянова</i>
Сравнительный анализ структурно-
функциональных перестроек
микроциркуляторного русла у жителей северо-
восточного и северо-западного регионов России</p> | 23 | <p><i>S.I. Vdovenko, I.V. Averyanova</i>
Comparative analysis of structural and functional
changes in the microcirculatory system in residents
of the northeastern and northwestern regions
of Russia</p> |
| <p><i>А.В. Затворницкая, Е.Л. Казачков,
Э.А. Казачкова, Е.А. Санникова</i>
Эффект Варбурга при предопухолевых
и опухолевых заболеваниях эндометрия</p> | 33 | <p><i>A.V. Zatvornitskaya, E.L. Kazachkov,
E.A. Kazachkova, E.A. Sannikova</i>
Warburg effect in precancerous and cancerous
endometrial diseases</p> |
| <p><i>Н.С. Гладышев, Р.В. Деев, И.Е. Онницев,
П.А. Захаров, А.А. Овчинникова, М.Г. Далгатов,
А.С. Бучака, Е.В. Пресняков, Д.С. Ларина,
Ш.Х. Гизатуллин, И.Н. Трегубова, Е.В. Шестов,
Б.Б. Родивилов, Л.К. Брижань</i>
Морфологические эквиваленты
гемодинамических нарушений в периферическом
нерве после высокоэнергетического повреждения</p> | 42 | <p><i>N.S. Gladyshev, R.V. Deev, I.E. Onnicev,
P.A. Zakharov, A.A. Ovchinnikova, M.G. Dalgatov,
A.S. Buchaka, E.V. Presnyakov, D.S. Larina,
Sh.Kh. Gizatullin, I.N. Tregubova, E.V. Shestov,
B.B. Rodivilov, L.K. Brizhan</i>
Morphological correlates of hemodynamic changes
in peripheral nerves after high-energy injury</p> |

Д.А. Арешидзе, М.А. Козлова, А.И. Ануркина
Динамика регенеративного потенциала печени
в онтогенезе: роль пролиферации,
полиплоидизации и пула двуядерных гепатоцитов
в условиях темновой депривации и применения
мелатонина

52 D.A. Areshidze, M.A. Kozlova, A.I. Anurkina
Dynamics of liver regenerative potential during
ontogenesis: the role of proliferation, polyploidization,
and the population of binucleated hepatocytes under
dark deprivation and melatonin treatment

Д.Н. Масалимова, Л.М. Михалева, М.Р. Оразов,
С.А. Михалев, В.В. Печникова, О.А. Парфенова,
А.В. Ильичев, Е.В. Кавтеладзе, З.В. Гюева
Сравнительный анализ иммунного статуса
у женщин с бесплодием, ассоциированным
с эндометриальным и овариальным факторами

64 D.N. Masalimova, L.M. Mikhaleva, M.R. Orazov,
S.A. Mikhalev, V.V. Pechnikova, O.A. Parfenova,
A.V. Ilyichev, E.V. Kavteladze, Z.V. Gioeva
Endometrial immune status in young women
with endometrial and ovarian infertility factors:
a comparative study

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ CASE STUDIES

А.С. Тertychnyy, Н.В. Пачуашвили, Е.Г. Чурилова,
А.Н. Гришина, И.В. Сидоров
Солитарная фиброзная опухоль мягких тканей с
гигантскими гиализированными розетками

74 A.S. Tertychnyy, N.V. Pachuashvili, E.G. Churilova,
A.N. Grishina, I.V. Sidorov
Solitary fibrous tumor of soft tissues with giant
hyalinized rosettes

Д.А. Мурзаева, Ю.Г. Беликова, М.А. Грахова,
А.В. Симонов, И.А. Трошина
Первичный гиперпаратиреоз, осложнившийся
развитием фиброзно-кистозного остейта

83 D.A. Murzaeva, Yu.G. Belikova, M.A. Grakhova,
A.V. Simonov, I.A. Troshina
Primary hyperparathyroidism complicated
by fibrocystic osteitis

ХРОНИКА EVENTS

Всероссийская научная конференция
«Актуальные вопросы морфогенеза в норме
и патологии»

88 All-Russian scientific conference with international
participation "Current issues of normal
and pathological morphogenesis"

Формирование овариального резерва в яичниках человека: морфологические и молекулярные аспекты

А.О. Дробинцева, А.Н. Тайц, С.А. Лаптиеv, П.Э. Самарина, А.Д. Орлова, А.С. Абузова

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

Резюме. Формирование овариального резерва – сложный процесс, закладывающий основу для функционирования женских половых клеток во взрослом организме. Механизмы формирования пула ооцитов сложны и охватывают спецификацию первичных половых клеток, их миграцию к половым валикам, вхождение в мейоз и формирование примордиальных фолликулов. Критический отбор ооцитов на эмбриональной стадии определяет будущий репродуктивный потенциал женщины. Комплексный анализ морфофункциональных и молекулярных механизмов эмбриогенеза женской репродуктивной системы, включая взаимодействие ооцитов с соматическими клетками, формирование первичных и вторичных фолликулов и регуляцию апоптоза, открывает путь к разработке инновационных методов ранней диагностики, персонализированной оценки овариального резерва еще до наступления половой зрелости.

Понимание молекулярных и морфофункциональных механизмов, лежащих в основе формирования фолликулярного резерва, критически важно для расшифровки причин первичного женского бесплодия, в частности преждевременной недостаточности яичников. Таким образом, расшифровка пренатальных механизмов оогенеза открывает новые подходы для сохранения фертильности и обеспечения долгосрочного репродуктивного здоровья. Цель обзора: комплексная характеристика морфологических этапов и молекулярных механизмов, лежащих в основе пренатального формирования фолликулярного резерва у человека.

Ключевые слова: овариальный резерв, первичные половые клетки, мейотический арест, эпигенетическое репрограммирование, волна апоптоза, фолликулогенез

Для корреспонденции: Анна Олеговна Дробинцева. E-mail: ao.drobintseva@gpmu.org

Для цитирования: Дробинцева А.О., Тайц А.Н., Лаптиеv А.С., Самарина П.Э., Орлова А.Д., Абузова А.С. Формирование овариального резерва в яичниках человека: морфологические и молекулярные аспекты. Клини. эксп. морфология. 2026;15(1):5–12. DOI: 10.31088/СЕМ2026.15.1.5-12.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 11.09.2025. Получена после рецензирования 29.09.2025. Принята в печать 10.12.2025.

Establishment of the ovarian reserve in human ovaries: morphological and molecular aspects

A.O. Drobintseva, A.N. Taits, S.A. Laptiev, P.E. Samarina, A.D. Orlova, A.S. Abuzova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Establishment of the ovarian reserve is a complex process that lays the foundation for the functioning of female germ cells in an adult body. The mechanisms underlying the formation of the oocyte pool are multifaceted and include primordial germ cell specification, migration to gonadal ridges, entry into meiosis, and the formation of primordial follicles. Critical selection of oocytes at the embryonic stage determines a woman's future reproductive potential. A comprehensive analysis of the morphological and functional and molecular mechanisms of embryogenesis—including oocyte-somatic cell interactions, primary and secondary follicle formation, and the regulation of apoptosis—provides a basis for the development of innovative approaches to early diagnosis and personalized assessment of the ovarian reserve before puberty. Understanding the molecular and morphological and functional mechanisms underlying follicular reserve formation is essential for elucidating the causes of primary female infertility, particularly premature ovarian insufficiency. Thus, deciphering the prenatal mechanisms of oogenesis may open new

avenues for fertility preservation and long-term health maintenance. This review provides a systematic outline of the morphological and molecular framework underlying the establishment of the human ovarian follicular reserve during prenatal development.

Keywords: ovarian reserve, primordial germ cells, meiotic arrest, epigenetic reprogramming, apoptosis wave, folliculogenesis

Corresponding author: Anna O. Drobintseva. E-mail: ao.drobintseva@gpmu.org

For citation: Drobintseva A.O., Taits A.N., Laptiev S.A., Samarina P.E., Orlova A.D., Abuzova A.S. Establishment of the ovarian reserve in human ovaries: morphological and molecular aspects. *Clin. exp. morphology.* 2026;15(1)5–12 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.5-12.

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

Received 11.09.2025. **Received in revised form** 29.09.2025. **Accepted** 10.12.2025.

Введение

Эмбриональное развитие яичника – непростой процесс, в ходе которого закладываются основы для функционирования половых клеток во взрослом организме. Механизмы формирования пула ооцитов сложны и до конца не исследованы. Детальное изучение эмбриогенеза яичников имеет большое значение для понимания формирования овариального резерва будущей женщины и возникновения опухолей яичников, что напрямую связано с репродуктивным здоровьем. Для оценки и понимания патогенетических аспектов первичного женского бесплодия, в том числе овариальной недостаточности, а также разработки стратегий ведения пациенток необходимо исследование пренатальных механизмов формирования овариального резерва. В нашем обзоре представлены последние данные об этапах формирования женской половой системы начиная с миграции клеток и заканчивая рождением.

Изучение эмбриогенеза у людей основывается на исследованиях моделей животных и клеточных линий человека. Интерпретация и перенос результатов исследований, проведенных на лабораторных животных, в отношении формирования и динамики овариального резерва на женщин требуют осторожности из-за существенных биологических, физиологических и временных различий между видами.

Мы разделили эмбриогенез женской половой системы, а именно формирование яичников, на несколько стадий: спецификация первичных половых клеток, миграция к уrogenитальным гребням, оогенез, в который также входит отбор ооцитов. Далее представлено подробное описание данных этапов.

I. Первый этап: спецификация первичных половых клеток

Для спецификации первичных половых клеток (ППК) необходимы два процесса: блокировка экспрессии соматических генов и эпигенетическое репрограммирование генома. На 2-й неделе эмбрионального развития человека небольшая часть клеток эпибласта под воздействием высоких уровней белка BMP4 (костный морфогенетический белок 4) из цитотрофобласта начинает дифференцировку в ППК [1]. Под воз-

действием внезародышевой эктодермы повышается экспрессия BLIMP1 (B-лимфоцит-индуцибельный белок-1) в клетках, который важен для подавления экспрессии соматических генов, а также восстановления плюрипотентности и эпигенетического репрограммирования, что показано на мышинной модели [2]. У человека в развитии ППК большую роль играет белок SOX17 (SRY-бокс транскрипционный фактор 17), необходимый для индукции генов дифференцировки ППК. Он способствует накоплению BLIMP1 и продуктов других генов, запуская сеть транскрипционной активации зародышевых клеток человека. Продукт BLIMP1 действует в тандеме с другими белковыми факторами, подавляя мезодермальную дифференцировку [3]. С начальных этапов развития эмбриона (примерно с 4-й недели гестации) возникает деметилирование генома в ходе репликации, этот процесс происходит во всех клетках организма. В конечном счете обширное эпигенетическое репрограммирование ППК включает в себя потерю примерно 90% 5-метилцитозина (5mC) по всему геному. Этот основной этап проходит пассивно, и клетки попадают в половой гребень деметилированными [4]. Основным механизмом деметилирования в оогенезе является экспрессия TET1. Данный фермент окисляет 5mC до 5-гидроксиметилцитозина (5hmC) [5]. TET1 (тэн-элевен транслокационная метилцитозиндиоксигеназа 1) участвует во множестве процессов, в том числе может усиливать транскрипцию, регулируя уровни 5mC и 5hmC в энхансерах, может играть важную роль в последующем удалении аномального остаточного и/или нового метилирования ДНК. Процесс метилирования ооцитов начинается в постнатальном периоде.

Кроме того, исследования на мышах показали, что для прогрессирования оогенеза необходимо снижение экспрессии гена *PRC1* (канонический поликомб-репрессивный комплекс 1), который опосредует компактизацию хроматина. [6]. Потеря метилирования ДНК в сочетании с подавлением *PRC1* является необходимым условием для активации генов, отвечающих за репрограммирование зародышевой линии, которые начинают профазу мейоза вскоре после завершения эпигенетического репрограммирования [7].

II. Второй этап: миграция к урогенитальным гребням

Миграция ППК клеток начинается почти одновременно со спецификацией. ППК колонизируют в развивающийся половой гребень, прикрепляются к другим клеткам и мигрируют по ним. Центральное место в этих взаимодействиях занимают кадгеринины – универсальные трансмембранные Ca^{2+} -зависимые адгезивные молекулы. При изучении ранних этапов эмбриогенеза на животных показано, что для активной направленной миграции ППК критически важна экспрессия кадгерининов (E – эпителиального и N – нейрального), опосредующих их динамическое взаимодействие с соматическими клетками. Огромную направляющую и сигнальную роль играет внеклеточный матрикс, создаваемый соматическими клетками вдоль пути миграции. Его компоненты (фибронектин, ламинин) служат субстратом для движения, а закоренные факторы роста, например SCF (фактор стволовых клеток), обеспечивают хемотаксис, выживание и пролиферацию ППК [8].

Если описать этот процесс подробнее, то миграция ППК происходит под контролем факторов SDF-1 (стромальный фактор 1 или CXCL-12) и SCF, которые связываются с CXCR4 (рецептор к SDF-1) и KIT (рецепторная тирозинкиназа, активируемая SCF), обеспечивая хемотаксис и выживание клеток [9, 10]. SDF-1, вырабатываемый стромальными клетками, экспрессируемый в окружающей мезенхиме половых гребней, в основном способствует направленной миграции ППК. SDF-1 распознается его рецептором CXCR4, экспрессируемым на поверхности ППК. У мышей соматические клетки, выстилающие путь к гонадам, экспрессируют также SCF, при воздействии на ППК активируется тирозинкиназа рецептора KIT, что способствует их подвижности, пролиферации и выживанию клеток. Данный аспект широко изучен на экспериментальных моделях (мышь, дрозофила), однако, как это происходит у человека, до сих пор остается неясным.

Дополнительный уровень регуляции заключается во временной экспрессии генов белков внеклеточного матрикса на путях миграции ППК. Фибронектин и ламинин в большом количестве появляются в дорсальной брыжейке во время наиболее активных фаз миграции ППК; затем они исчезают из дорсальной брыжейки после того как клетки достигают половых гребней. Исчезновение этих компонентов внеклеточного матрикса из дорсальной брыжейки может препятствовать возвращению клеток после достижения ткани-мишени [8].

III. Третий этап: оогенез

Попавшая в зачатки половых желез (половые валики), ППК начинают активно делиться, формируя многочисленные оогонии. В процессе митотических делений оогонии остаются соединенными цитоплазматическими мостиками, образуя синцитиальные кластеры (также описываемые в научной литературе как половой

синцитий, кластеры оогоний, в англоязычной литературе – egg nests или germ cell cysts).

Параллельно с этим из целомического эпителия в глубь полового валика врастают тяжи соматических клеток – половые (медуллярные) тяжи. Эти тяжи инкорпорируют в себя кластеры оогоний. В последующем под влиянием сигналов от оогоний половые тяжи фрагментируются, что приводит к изоляции отдельных оогоний соматическими (прегранулезными) клетками и формированию примордиальных фолликулов [11]. В этом отношении основными мессенджерами в зачатках яичников являются SCF и FGF 2, 4, 8 (фактор роста фибробластов 2, 4, 8).

После активной пролиферации оогонии вступают в мейоз асинхронно на 9-й неделе [5]. Ключевым индуктором этого перехода служит ретиноевая кислота, которая запускает экспрессию белка STRA8 (белок, стимулируемый ретиноевой кислотой 8). STRA8 действует как главный регулятор, подготавливающий клетку к мейозу, вызывая хромосомную конденсацию и синапсис. Дальнейшее прохождение профазы I мейоза зависит от сложной регуляторной сети, включающей среди прочего взаимодействие ретинобластомного белка (pRb) с белком STRA8, которое модулирует его активность [12, 13]. При этом межклеточные мостики и ассоциированные с ними белки, такие как TEX14 (testis-expressed protein 14, тестис-специфичный белок 14), способствуют обмену цитоплазматическими компонентами, обеспечивая координированное начало мейоза в кластерах половых клеток [14].

Несмотря на то, что подробные нижестоящие механизмы остаются неясными, передача сигналов STRA8, по-видимому, подавляет синтез NANOS2 (nanos C2H2-type zinc finger 2), ингибитора мейоза, посредством посттранскрипционной модификации ключевых медиаторов в этом процессе, что показано на животных [15, 16].

Ключевой особенностью профазы I мейоза является мейотическая рекомбинация. Для облегчения процесса в клетке происходит генерация запрограммированных двухцепочечных разрывов ДНК строго в «горячих точках» рекомбинации. Рекомбинация имеет решающее значение для создания новых комбинаций аллелей и увеличения генетического разнообразия в популяции. Кроме того, кроссоверы (точки, в которых происходит рекомбинация) необходимы для обеспечения того, чтобы каждый гомолог располагался на метафазной пластинке и правильно разделялся [17, 18]. За сцепление сестринских хроматид отвечает комплекс когезинов, в том числе в этом процессе участвуют продукты генов *REC8* (белок мейотической рекомбинации, поддерживающий структуру хроматид) и *STAG3* (стромальный антиген 3 – компонент комплекса когезина, участвующий в стабилизации сцепления хроматид) [19, 20]. В данном аспекте важно, чтобы по крайней мере один кроссинговер сформировался до остановки диплотены, дабы обеспечить сбалансированную сегрегацию хромосом во время метафазы I [21].

Остановка мейоза на стадии диплотены профазы I известна как явление мейотического ареста. Ооциты, остановившиеся в этой фазе, могут выживать в течение многих лет благодаря своему деконденсированному хроматину, который облегчает транскрипцию генов, а также обеспечивает двустороннюю связь с окружающими соматическими клетками. В период диплотены происходят активная транскрипция и сайленсинг генов на уровне зрелых молекул иРНК, которые распределяются по цитоплазме ооцита и формируют позиционную информацию, необходимую для определения полярности цитоплазмы и дальнейшего развития частей тела эмбриона после оплодотворения [22].

В экспериментах на животных показано, что состояние мейотического ареста поддерживается комплексом фактора (рис.), стимулирующего созревание (MPF) [21, 23, 24]. Кроме того, в ооцитах отмечается постоянно повышенный уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) за счет мембранного рецептора, сопряженного с G-белком 3 (GPR3) [25, 26]. Также поддержание высокого уровня цАМФ происходит за счет натрийуретического пептида С (NPPC). Этот пептид вырабатывают гранулезные клетки, связываясь с рецептором NPR2 (рецептор натрийуретического пептида 2). NPPC повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который диффундирует в ооцит и ингибирует фермент PDE3A (фосфодиэстераза 3A), разрушающий цАМФ. Постоянно повышенный уровень цАМФ позволяет активировать протеинкиназу А, вследствие чего фосфолирируются WEE1/MYT1 (ингибиторная киназа WEE1/транскрипционный фактор миелина 1) и CDC25A (белок цикла клеточного деления 25 А). В итоге в клетке происходит активирование WEE1/MYT1 и ингибирование CDC25A, что приводит к ин-

гибированию CDK1 (циклин-зависимая киназа 1) и позволяет клетке остаться на стадии профазы I. В период полового созревания мейоз возобновляется под действием лютеинизирующего гормона (ЛГ). ЛГ снижает сигнализацию NPPC/NPR2. Это приводит к уменьшению уровня цГМФ в гранулезных клетках, активируя PDE3A. В результате уровень цАМФ в ооците снижается, что позволяет мейозу продолжиться [26].

К 20-й неделе развития скопления ооцитов начинают разрушаться, так как некоторые клетки погибают в результате апоптоза, дестабилизируя структуру кластеров. В этот момент окружающие прегранулезные клетки проникают в кластер и окружают ооциты, формируя структуру примордиальных фолликулов. Ооциты сохраняются в примордиальных фолликулах до половой зрелости, после чего фолликулы формируются из пула примордиальных фолликулов и переходят из примордиальных в первичные фолликулы [27, 28]. С увеличением количества первичных ооцитов возрастает количество примордиальных фолликулов, образованных уплощенными фолликулярными клетками и первичными ооцитами [29–31].

IV. Запрограммированная клеточная гибель

С 20-й недели беременности начинается первая волна апоптоза, в последующие недели из общего резерва в 7–10 миллионов остается лишь около 2 миллионов половых клеток. Эти механизмы до сих пор не полностью изучены. Две трети всех ооцитов подвергается запрограммированной клеточной гибели в результате явления, получившего название «волна апоптоза», которое считается механизмом клеточного «контроля качества» ооцитов [32]. Предполагается, что это происходит через внутренний путь апоптоза, активируемый двумя потенциальными триггерами: (а) подавлением

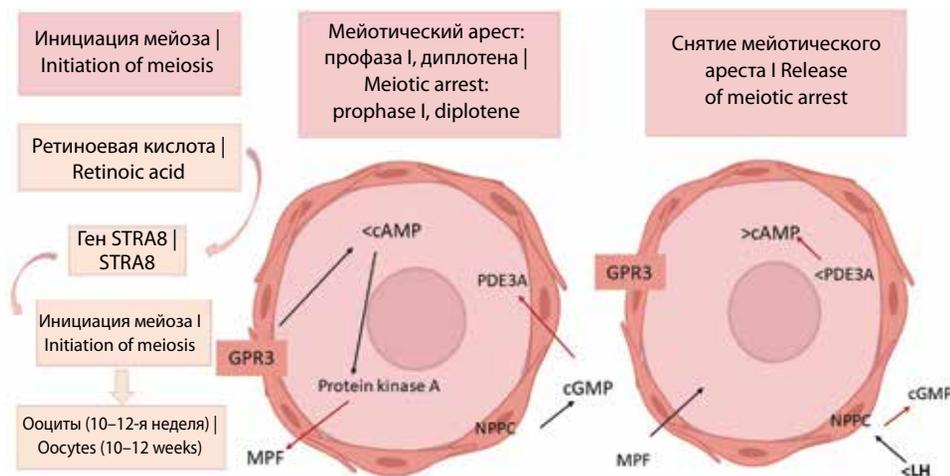


Рис. Инициация мейоза и регуляция мейотического ареста. Красные стрелки – блокировка. Черные стрелки – активация NPPC – натрийуретический пептид С, сАМФ – циклический аденозинмонофосфат, PDE3A – фосфодиэстераза 3A, GPR3 – G-белок 3, MPF – фактор созревания, сГМФ – циклический гуанозинмонофосфат, LH – лютеинизирующий гормон

Fig. Initiation of meiosis and regulation of meiotic arrest. Red arrows – block. Black arrows – activation NPPC – natriuretic peptide precursor С, сАМФ – cyclic adenosine monophosphate, PDE3A – phosphodiesterase 3A, GPR3 – G-protein coupled receptor 3, MPF – maturation factor, сГМФ – cyclic guanosine monophosphate, LH – luteinizing hormone

критичных сигналов для ооцитов и (б) хромосомными изменениями, происходящими из-за молекулярных дефектов профазы I. Основными сигнальными молекулами, способствующими выживанию, являются SCF/KIT, ингибирующий лейкомию фактор (LIF) и инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I), которые индуцируют экспрессию белков, регулирующих апоптоз. Аутофагия может играть второстепенную роль в качестве еще одной формы клеточной гибели, хотя причинно-следственная связь между каждым видом смерти остается неизвестной [33].

На модели животных показано, что клеточная гибель во многом обусловлена внутренними механизмами апоптоза, управляемыми согласованной экспрессией генов – членов семейства *BCL2*, действующих в самой зародышевой клетке на протяжении всей жизни плода [27, 34]. *BCL2* (B-cell lymphoma 2 protein) обнаруживается преимущественно в развивающихся фолликулах, в то время как *BAX* (ассоциированный с *BCL2* белок X) в основном в атретических фолликулах [16, 35]. Экспрессия белка *BCL2* отмечается во всех компонентах яичников плода человека (19–33-я неделя беременности), что позволяет преодолеть выраженную апоптотическую активность [36]. Эта экспрессия связана с концентрацией гонадотропинов, где более высокие уровни увеличивают синтез *BCL2* и снижают выработку *BAX*. Соотношение *BCL2/BAX* регулирует апоптоз примордиального фолликула под действием SCF, опосредованный *BAX* апоптоз в ооцитах обусловлен внутренними контрольными точками мейоза [37]. Кроме того, члены семейства TNF могут участвовать в запуске внешнего пути апоптоза половых клеток в яичниках плодов. Показано, что TNF- α (фактор некроза опухоли альфа), CD95 (рецептор смерти Fas) (и их лиганды) и TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand, фактор, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухолей) играют решающую роль в формировании атретических фолликулов [38, 39].

Ключевыми ферментами, которые участвуют в инициации и дальнейшем течении любого пути апоптоза, являются каспазы [40]. Известно, что каспаза 3 и каспаза 7 выполняют роль эффекторных ферментов в процессе апоптоза, который протекает по внутреннему пути, в то время как каспаза 8 и каспаза 10 связаны с внешним путем [41]. Примечательно, что гибель ооцитов в пренатальный период ассоциирована с активацией «неклассической» каспазы 2. Кроме того, на клеточной линии Jurkat показано, что механизмом индукции апоптоза может являться кисспептин, повышающий транскрипцию FasL (лиганд Fas) и приводящий к активации каспазы 8 через рецепторы апоптоза [42].

В качестве возможных триггеров, запускающих механизм гибели клеток, рассматривают следующее.

1. Ошибки в мейозе

В процессе мейоза в ооците структура ядра меняется, исчезает ядерная мембрана, микротрубочки орга-

низируют биполярное веретено деления. При нарушении мейоза клетки могут уходить в апоптоз, в том числе из-за нерасхождения хромосом и нарушения функции дочерних клеток. Активную роль в формировании цитоскелета играет белок, кодируемый геном *PADI6* (пептидиларгининдеиминаза типа 6). При нарушении экспрессии гена *PADI6* отмечается снижение качества ооцитов, при этом изменяется морфология клеток [43]. Еще одной причиной апоптоза ооцита может являться нарушение мейотического ареста. Ооцит I порядка, проходя через ряд стадий профазы I, совершая ряд сложнейших преобразований, останавливает свое развитие. Однако, если мейоз продолжается, в дальнейшем происходит атрезия такого фолликула из-за незрелости гипоталамо-гипофизарной системы и, как следствие, отсутствия должного роста гранулезных клеток и дифференцировки ооцитов [44].

2. Нарушение функции митохондрий

Известно, что митохондриальная ДНК (мтДНК) более подвержена мутациям, чем геномная ДНК, а наследование митохондрий идет по материнской линии. Наблюдается тысячекратное увеличение числа копий мтДНК – с примерно 200 копий, присутствующих в ППК, до более чем 200 000 копий в зрелых оплодотворяемых яйцеклетках [45]. Таким образом, дисфункция митохондрий, вызванная в том числе ошибками репликации их ДНК, может служить триггером для апоптоза ооцита. Решающая роль качества митохондрий в этом процессе нашла подтверждение в эксперименте: введение в ооцит функционально полноценных митохондрий, выделенных из здоровых клеток гранулезы, достоверно снижало частоту апоптоза [46].

Кроме этого, нарушение функции митохондрий способно повлечь снижение количества ооцитов. Например, доказано, что мутации в гене *MRPS22* (митохондриальный рибосомальный белок S22) могут приводить к уменьшению овариального резерва у женщин. Продукт гена *MRPS22* является митохондриальным рибосомальным белком, который необходим в синтезе белков в митохондриях. Дисфункция этого гена вызывает нарушение в работе митохондрий [47].

3. Отбраковка ооцитов, не окруженных плоскими фолликулярными эпителиоцитами

Процесс, при котором незрелые половые клетки не могут продолжить свое развитие, так как не получают основные метаболиты и клеточные сигналы от окружающих клеток [48, 49].

V. Формирование окончательного пула фолликулов

К 24-й неделе развития общее количество фолликулов начинает стабилизироваться. Клетки, пережившие волну апоптоза, составляют тот самый овариальный резерв новорожденной девочки. Этот пул, состоящий из примордиальных и частично первичных фолликулов,

является фундаментом всей будущей репродуктивной жизни [50].

Инициация формирования вторичных фолликулов может наблюдаться в пренатальном периоде, при этом сроки, указанные в литературе, варьируют. В большинстве работ этот процесс отмечается на 28–30-й неделе, однако в ряде исследований появление первых вторичных фолликулов было зафиксировано только к 32-й неделе гестации [51]. Тем не менее их дальнейший рост и переход в преантральную и антральную стадии в пренатальном периоде не происходят. Это связано с отсутствием в организме плода достаточного уровня гонадотропинов, которые являются ключевым стимулом для прогрессирования фолликулогенеза [52].

Женщины рождаются примерно с 1–2 миллионами первичных фолликулов. Этот резерв постепенно истощается в течение жизни, поскольку фолликулы покидают этот пул либо из-за гибели, либо из-за перехода в фолликулогенез [53]. Первичные ооциты остаются в состоянии покоя до наступления половой зрелости, когда с каждой итерацией цикла яичников всплеск выработки ЛГ возобновляет мейоз [54].

Заключение

Овариальный резерв формируется в результате сложного каскада процессов миграции, инициации мейоза, его остановки, последующей апоптотической селекции. Нарушение любого из этих этапов может привести к снижению исходного пула фолликулов и повысить риск развития патологий яичников, включая преждевременную недостаточность.

Изучение механизмов развития фолликулов открывает перспективы для раннего выявления рисков на основе генетического скрининга и анализа биомаркеров. Полученные данные могут быть использованы, например, при консультировании девочек с преждевременной недостаточностью яичников в семейном анамнезе или у пациентов, планирующих цитотоксическое лечение, при онкологии.

В будущем детальная характеристика оогенеза может способствовать развитию методов сохранения фертильности, включая криоконсервацию ткани яичника и экспериментальные технологии созревания ооцитов *in vitro* из примордиальных фолликулов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Wei W, Qing T, Ye X, Liu H, Zhang D, Yang W et al. Primordial germ cell specification from embryonic stem cells. *PLoS One*. 2008;3(12):e4013. DOI: 10.1371/journal.pone.0004013.
- Günesdogan U, Magnúsdóttir E, Surani MA. Primordial germ cell specification: a context-dependent cellular differentiation event. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369(1657):20130543. DOI: 10.1098/rstb.2013.0543.
- Irie N, Weinberger L, Tang WW, Kobayashi T, Viukov S, Manor YS et al. SOX17 is a critical specifier of human primordial germ cell fate. *Cell*. 2015;160(1-2):253–68. DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.013.
- Tang WW, Dietmann S, Irie N, Leitch HG, Floros VI, Bradshaw CR et al. A unique gene regulatory network resets the human germline epigenome for development. *Cell*. 2015;161(6):1453–67. DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.053.
- Hsu FM, Wu QY, Fabyanic EB, Wei A, Wu H, Clark AT. TET1 facilitates specification of early human lineages including germ cells. *iScience*. 2023;26(7):107191. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107191.
- Hill PWS, Leitch HG, Requena CE, Sun Z, Amouroux R, Roman-Trufero M et al. Epigenetic reprogramming enables the transition from primordial germ cell to gonocyte. *Nature*. 2018;555(7696):392–6. DOI: 10.1038/nature25964.
- Yamaguchi S, Hong K, Liu R, Shen L, Inoue A, Diep D et al. Tet1 controls meiosis by regulating meiotic gene expression. *Nature*. 2012;492(7429):443–7. DOI: 10.1038/nature11709.
- Barton LJ, Roa-de la Cruz L, Lehmann R, Lin B. The journey of a generation: advances and promises in the study of primordial germ cell migration. *Development*. 2024;151(7):dev201102. DOI: 10.1242/dev.201102.
- Farini D, La Sala G, Tedesco M, De Felici M. Chemoattractant action and molecular signaling pathways of Kit ligand on mouse primordial germ cells. *Dev Biol*. 2007;306(2):572–83. DOI: 10.1016/j.ydbio.2007.03.031.
- Takeuchi T, Tanigawa Y, Minamide R, Ikenishi K, Komiyama T. Analysis of SDF-1/CXCR4 signaling in primordial germ cell migration and survival or differentiation in *Xenopus laevis*. *Mech Dev*. 2010;127(1-2):146–58. DOI: 10.1016/j.mod.2009.09.005.
- Sadler TW. *Langman's medical embryology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 384 p.
- Lopez J, Hohensee G, Liang J, Sela M, Johnson J, Kallen AN. The aging ovary and the tales learned since fetal development. *Sex Dev*. 2023;17(2-3):156–68. DOI: 10.1159/000532072.
- Shimada R, Ishiguro KI. Female-specific mechanisms of meiotic initiation and progression in oocyte development. *Genes Cells*. 2024;29(10):797–807. DOI: 10.1111/gtc.13125.
- Soygur B, Laird DJ. Ovary development: insights from a three-dimensional imaging revolution. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:698315. DOI: 10.3389/fcell.2021.698315.
- Griswold MD, Hogarth CA, Bowles J, Koopman P. Initiating meiosis: the case for retinoic acid. *Biol Reprod*. 2012;86(2):35. DOI: 10.1095/biolreprod.111.096610.
- Anderson EL, Baltus AE, Roepers-Gajadien HL, Hassold TJ, de Rooij DG, van Pelt LM et al. Stra8 and its inducer, retinoic acid, regulate meiotic initiation in both spermatogenesis and oogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(39):14976–80. DOI: 10.1073/pnas.0807297105.
- Lingg L, Rottenberg S, Francica P. Meiotic genes and DNA double strand break repair in cancer. *Front Genet*. 2022;13:831620. DOI: 10.3389/fgene.2022.831620.
- Wang S, Shang Y, Liu Y, Zhai B, Yang X, Zhang L. Crossover patterns under meiotic chromosome program. *Asian J Androl*. 2021;23(6):562–71. DOI: 10.4103/aja.aja_86_20.
- Xu H, Beasley MD, Warren WD, van der Horst GT, McKay MJ. Absence of mouse REC8 cohesin promotes synapsis of sister chro-

- matids in meiosis. *Dev Cell*. 2005;8(6):949–61. DOI: 10.1016/j.devcel.2005.03.018.
20. Caburet S, Arboleda VA, Llano E, Overbeek PA, Barbero JL, Oka K et al. Mutant cohesin in premature ovarian failure. *N Engl J Med*. 2014;370(10):943–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1309635.
 21. Adhikari D, Liu K. The regulation of maturation promoting factor during prophase I arrest and meiotic entry in mammalian oocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):480–7. DOI: 10.1016/j.mce.2013.07.027.
 22. Pei Z, Deng K, Xu C, Zhang S. The molecular regulatory mechanisms of meiotic arrest and resumption in oocyte development and maturation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):90. DOI:10.1186/s12958-023-01143-0.
 23. Solc P, Schultz RM, Motlik J. Prophase I arrest and progression to metaphase I in mouse oocytes: comparison of resumption of meiosis and recovery from G2-arrest in somatic cells. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(9):654–64. DOI: 10.1093/molehr/gaq034.
 24. Solc P, Saskova A, Baran V, Kubelka M, Schultz RM, Motlik J. CDC25A phosphatase controls meiosis I progression in mouse oocytes. *Dev Biol*. 2008;317(1):260–9. DOI: 10.1016/j.ydbio.2008.02.028.
 25. He M, Zhang T, Yang Y, Wang C. Mechanisms of oocyte maturation and related epigenetic regulation. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:654028. DOI: 10.3389/fcell.2021.654028.
 26. Jiang Y, He Y, Pan X, Wang P, Yuan X, Ma B. Advances in oocyte maturation in vivo and in vitro in mammals. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):9059. DOI: 10.3390/ijms24109059.
 27. Tingen C, Kim A, Woodruff TK. The primordial pool of follicles and nest breakdown in mammalian ovaries. *Mol Hum Reprod*. 2009;15(12):795–803. DOI: 10.1093/molehr/gap073.
 28. El-Hayek S, Clarke HJ. Control of oocyte growth and development by intercellular communication within the follicular niche. *Results Probl Cell Differ*. 2016;58:191–224. DOI: 10.1007/978-3-319-31973-5_8.
 29. Geber S, Megale R, Vale F, Lanna AM, Cabral AC. Variation in ovarian follicle density during human fetal development. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(9):969–72. DOI: 10.1007/s10815-012-9810-2.
 30. Krajnik K, Mietkiewska K, Skowronska A, Kordowitzki P, Skowronski MT. Oogenesis in women: from molecular regulatory pathways and maternal age to stem cells. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6837. DOI: 10.3390/ijms24076837.
 31. Venkata VD, Jamaluddin MFB, Goad J, Drury HR, Tadros MA, Lim R et al. Development and characterization of human fetal female reproductive tract organoids to understand Müllerian duct anomalies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(30):e2118054119. DOI: 10.1073/pnas.2118054119.
 32. Hartshorne GM, Lyrakou S, Hamoda H, Oloto E, Ghafari F. Oogenesis and cell death in human prenatal ovaries: what are the criteria for oocyte selection? *Mol Hum Reprod*. 2009;15(12):805–19. DOI: 10.1093/molehr/gap055.
 33. De Felici M, Lobascio AM, Klingner FG. Cell death in fetal oocytes: many players for multiple pathways. *Autophagy*. 2008;4(2):240–2. DOI: 10.4161/auto.5410.
 34. Dehghan M, Shahbazi S, Salehnia M. Follicular development and the expression of BAX and VEGF in transplanted ovaries in uni- and bilateral ovariectomized mice. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(4):361–70. DOI: 10.18502/ijrm.v19i4.9062.
 35. Kurowska P, Mlyczyńska E, Dawid M, Opydo-Chanek M, Dupont J, Rak A. In vitro effects of vaspin on porcine granulosa cell proliferation and apoptosis by activation of GRP78 receptor and MAP3/1, AKT, and STAT3 pathways. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5816. DOI: 10.3390/ijms20225816.
 36. Kumariya S, Ubba V, Jha RK, Gayen JR. Autophagy in ovary and polycystic ovary syndrome: role, dispute and future perspective. *Autophagy*. 2021;17(10):2706–33. DOI: 10.1080/15548627.2021.1938914.
 37. Nguyen DH, Soygur B, Peng SP, Malki S, Hu G, Laird DJ. Apoptosis in the fetal testis eliminates developmentally defective germ cell clones. *Nat Cell Biol*. 2020;22(12):1423–35. DOI: 10.1038/s41556-020-00603-8.
 38. Cingöz A, Ozyerli-Goknar E, Morova T, Seker-Polat F, Esai Selvan M, Gümüş ZH et al. Generation of TRAIL-resistant cell line models reveals distinct adaptive mechanisms for acquired resistance and re-sensitization. *Oncogene*. 2021;40(18):3201–16. DOI: 10.1038/s41388-021-01697-6.
 39. Kaipia A, Hsueh AJ. Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol*. 1997;59:349–63. DOI: 10.1146/annurev.physiol.59.1.349.
 40. Stringer JM, Alesi LR, Winship AL, Hutt KJ. Beyond apoptosis: evidence of other regulated cell death pathways in the ovary throughout development and life. *Hum Reprod Update*. 2023;29(4):434–56. DOI: 10.1093/humupd/dmad005.
 41. Mustafa M, Ahmad R, Tantry IQ, Ahmad W, Siddiqui S, Alam M et al. Apoptosis: a comprehensive overview of signaling pathways, morphological changes, and physiological significance and therapeutic implications. *Cells*. 2024;13(22):1838. DOI: 10.3390/cells13221838.
 42. Salmeri N, Viganò P, Cavoretto P, Marci R, Candiani M. The kisspeptin system in and beyond reproduction: exploring intricate pathways and potential links between endometriosis and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(2):239–57. DOI: 10.1007/s11154-023-09826-0.
 43. Kan R, Yurttas P, Kim B, Jin M, Wo L, Lee B et al. Regulation of mouse oocyte microtubule and organelle dynamics by PADI6 and the cytoplasmic lattices. *Dev Biol*. 2011;350(2):311–22. DOI: 10.1016/j.ydbio.2010.11.033.
 44. Иванов Д.О., Дробинцева А.О., Насыров Р.А. Кисспептины: роль в старении репродуктивной системы и развитии коморбидной патологии. *Успехи геронтологии*. 2023;36(2):188–197. DOI: 10.34922/AE.2023.36.2.005.
Ivanov DO, Drobintseva AO, Nasyrov RA. Kisspeptins: role in the aging of the reproductive system and the development of comorbid pathology. *Advances in Gerontology*. 2023;36(2):188–197 (In Russ.). DOI: 10.34922/AE.2023.36.2.005.
 45. Ji L, Liao T, Yang J, Su H, Song J, Qian K. Deep sequencing shows that accumulation of potentially pathogenic mtDNA mutations rather than aneuploidy may be associated with early embryonic loss. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(9):2181–8. DOI: 10.1007/s10815-020-01893-5.
 46. Perez GI, Trbovich AM, Gosden RG, Tilly JL. Mitochondria and the death of oocytes. *Nature*. 2000;403(6769):500–1. DOI: 10.1038/35000651.

47. Jolly A, Bayram Y, Turan S, Aycaan Z, Tos T, et al. Exome Sequencing of a Primary Ovarian Insufficiency Cohort Reveals Common Molecular Etiologies for a Spectrum of Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3049-3067. DOI: 10.1210/jc.2019-00248.
48. Xu F, Bagnjuk K, Marti-Gutierrez N, Srinivasan S, Mayerhofer A, Lee D et al. Reduced anti-Müllerian hormone action in cumulus-oocyte complexes is beneficial for oocyte maturation without affecting oocyte competence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1365260. DOI: 10.3389/fendo.2024.1365260.
49. Marchais M, Gilbert I, Bastien A, Macaulay A, Robert C. Mammalian cumulus-oocyte complex communication: a dialog through long and short distance messaging. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(5):1011–25. DOI: 10.1007/s10815-022-02438-8.
50. Roudebush WE, Kivens WJ, Matke JM. Biomarkers of ovarian reserve. *Biomark Insights.* 2008;3:259–68. DOI: 10.4137/bmi.s537.
51. Houmard B, Small C, Yang L, Naluai-Cecchini T, Cheng E, Hassold T et al. Global gene expression in the human fetal testis and ovary. *Biol Reprod.* 2009;81(2):438–43. DOI: 10.1095/biolreprod.108.075747.
52. Fortune JE. The early stages of follicular development: activation of primordial follicles and growth of preantral follicles. *Anim Reprod Sci.* 2003;78(3-4):135–63. DOI: 10.1016/s0378-4320(03)00088-5.
53. Дробинцева А.О., Фролов В.К., Боголюбова И.О., Савельева О.Е., Кулева С.А. Созревание ооцитов *in vitro*: биологические основы и перспективы клинического использования. *Цитология.* 2025;67(2):65–79. DOI: 10.31857/S0041377125020015.
- Дробинцева А.О., Фролов В.К., Боголюбова И.О., Савельева О.Е., Кулева С.А. Maturation of oocytes *in vitro*: biological basis and prospects for clinical use. *Tsitologiya = Cell and Tissue Biology.* 2025;67(2):65–79 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0041377125020015.
54. Mehlmann LM, Kalinowski RR, Ross LF, Parlow AF, Hewlett EL, Jaffe LA. Meiotic resumption in response to luteinizing hormone is independent of a Gi family G protein or calcium in the mouse oocyte. *Dev Biol.* 2006;299(2):345–55. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.07.039.

Информация об авторах

Анна Олеговна Дробинцева – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Анна Николаевна Тайц – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, заведующая гинекологическим отделением Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Сергей Александрович Лаптиев – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Полина Эдуардовна Самарина – студентка 5-го курса факультета «лечебное дело» по специальности «медицинская биофизика», лаборант кафедры гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Анастасия Дмитриевна Орлова – акушер-гинеколог отделения гинекологии Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета.

Анастасия Сергеевна Абузова – лаборант-исследователь Научно-исследовательского центра лаборатории молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Author information

Anna O. Drobintseva – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Professor A.G. Knorre Department of Histology and Embryology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-6833-6243>

Anna N. Taits – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief for Obstetrics and Gynecology, Head of the Gynecological Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-3296-1829>

Sergei A. Laptiev – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
<https://orcid.org/0009-0004-0163-0271>

Polina E. Samarina – 5th-year Student, Faculty of General Medicine, Medical Biophysics, Laboratory Assistant, Professor A.G. Knorre Department of Histology and Embryology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
<https://orcid.org/0009-0003-9173-1414>

Anastasia D. Orlova – Obstetrician-Gynecologist, Gynecological Department, Perinatal Center, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
<https://orcid.org/0009-0008-0462-5207>

Anastasia S. Abuzova – Research Assistant, Research Center, Laboratory of Molecular Diagnostics with an Expanded Ecogenetics Group, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
<https://orcid.org/0009-0006-0170-6963>

Внутрипеченочная холангиокарцинома

М.А. Багрецова¹, О.В. Паклина^{1,2}, Н.С. Карнаухов¹, И.С. Абрамов^{1,3}

¹ ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Минздрава России, Москва, Россия

³ Центр «Генетическое репрограммирование и генная терапия» ГБУЗ Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме. Внутрипеченочная холангиокарцинома является второй по распространенности первичной карциномой печени после гепатоцеллюлярного рака. В последнее время отмечается тенденция к увеличению частоты данной патологии. На основе клинико-морфологических особенностей, мутационного профиля и прогноза внутрипеченочные холангиокарциномы делят на два подтипа: новообразования из мелких протоков и новообразования из крупных протоков. Течение заболевания и прогноз у двух подтипов резко отличаются друг от друга. Для мелкопротоковой внутрипеченочной холангиокарциномы свойственны мутации *IDH1/2* и *FGFR2-fusion*, в то время как для внутрипеченочной холангиокарциномы из крупных протоков более характерны мутации *KRAS* и *TP53*. Целью обзора является анализ современных данных о гистопатологической классификации внутрипеченочной холангиокарциномы, её молекулярных особенностях, характеристиках опухолевого микроокружения и достижениях в области геномных исследований.

Ключевые слова: внутрипеченочная холангиокарцинома, молекулярно-генетические исследования

Для корреспонденции: Мария Андреевна Багрецова. E-mail: bagretsova.pathology@gmail.com

Для цитирования: Багрецова М.А., Паклина О.В., Карнаухов Н.С., Абрамов И.С. Внутрипеченочная холангиокарцинома. Клини. эксп. морфология. 2026;15(1):13–22. DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.13-22.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-523).

Статья поступила 30.10.2025. Получена после рецензирования 25.11.2025. Принята в печать 10.12.2025.

Intrahepatic cholangiocarcinoma

М.А. Bagretsova¹, О.В. Paklina^{1,2}, N.S. Karnaukhov¹, I.S. Abramov^{1,3}

¹ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

² A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

³ Genetic Reprogramming and Gene Therapy Center, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract. Intrahepatic cholangiocarcinoma is the most common primary liver cancer after hepatocellular carcinoma. The incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma has been increasing lately. Based on clinical and morphological features, mutational profile, and prognosis, intrahepatic cholangiocarcinomas are divided into two subtypes (small duct type and large duct type), whose course and prognosis differ significantly. The former is characterized by *IDH1/2* mutations and *FGFR2* fusions, while the latter is marked by *KRAS* and *TP53* mutations. This review aimed to analyze current data on the histopathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma and its molecular features, characteristics of tumor microenvironment, and study advances in genomic research.

Keywords: intrahepatic cholangiocarcinoma, molecular genetic studies

Corresponding author: Maria A. Bagretsova. E-mail: bagretsova.pathology@gmail.com

For citation: Bagretsova M.A., Paklina O.V., Karnaukhov N.S., Abramov I.S. Intrahepatic cholangiocarcinoma. Clin. exp. morphology. 2026;15(1)13–22 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.13-22.

Funding. The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (the Federal Scientific and Technical Programme for the Development of Genetic Technologies for 2019–2030, agreement No. 075-15-2025-523).

Received 30.10.2025. Received in revised form 25.11.2025. Accepted 10.12.2025.

Введение

Холангиокарцинома (ХК) – это злокачественная агрессивная опухоль печени с билиарной дифференцировкой. В зависимости от локализации ХК делятся на внепеченочные (вХК) и внутripеченочные (впХК), границей разделения являются желчные протоки второго порядка. Внепеченочные ХК дополнительно делят на воротные и дистальные [1]. Воротная вХК (опухоль Клацкина) возникает на месте соединения правого и левого печеночных протоков, где пузырный проток служит ее дистальной границей, дистальная поражает общий желчный проток [2].

Целями обзора являются освещение последних достижений в области биологии внутripеченочных холангиокарцином как отдельных нозологий со своими биологическими особенностями, а также выявление наиболее значимого научного направления для разработки таргетных препаратов.

Эпидемиология и факторы риска

Холангиокарцинома составляет около 2% всех злокачественных новообразований, но на ее долю приходится примерно 10–15% всех злокачественных опухолей гепатобилиарной системы. Она является второй по распространенности первичной опухолью печени после гепатоцеллюлярного рака [3]. Среди ХК резко преобладают внепеченочные формы, на воротные ХК приходится около 90% случаев, а на внутripеченочные только 10% [4]. Тем не менее в последние годы отмечается стойкая тенденция к увеличению частоты внутripеченочных форм [5].

Распространенность злокачественных новообразований печени и внутripеченочных желчных про-

токов в Российской Федерации в 2024 году составила 7,3 случая на 100 000 населения. При этом более половины случаев (55,1%) диагностируется на запущенной стадии заболевания (IV), в то время как лишь 7,1% выявляется на ранней стадии (I). Показатель летальности в течение первого года с момента установления диагноза достигает 59,8% [6]. Точная статистика распространенности холангиокарциномы в России отсутствует.

Основные факторы риска для возникновения впХК – инфекции, вызванные печеночными сосальщиками (виды *Clonorchis* и *Opisthorchis*), гепатолитиаз и первичный склерозирующий холангит, хронические гепатиты В и С. Другие факторы риска включают врожденные аномалии желчного дерева (например, врожденный фиброз печени, болезнь Кароли) и воздействие химических веществ, таких как торотраст, асбест, никотин [7].

Классификация

Согласно последней редакции классификации опухолей пищеварительного тракта [7], на основании клинико-молекулярных особенностей выделено два подтипа впХК: опухоли из малых протоков и крупных протоков. Определяют четыре макроскопических типа роста внутripеченочной холангиокарциномы: узловой, перидуктально-инфильтративный, внутripротоковый и смешанный. Определение типа роста имеет важное прогностическое значение при планировании лечебной тактики и оценке исхода заболевания [8–10] (табл. 1).

По наличию сформированных железистых структур образования разделяют на высокодифференцированные опухоли (>95% железистых структур), умеренно

Таблица 1 | Table 1

Сравнительная характеристика крупнопотоковой и мелкопотоковой впХК | Comparative characteristics of large duct type intrahepatic cholangiocarcinoma and small duct type intrahepatic cholangiocarcinoma

Классификация Classification	Мелкопотоковый тип Small duct type	Крупнопотоковый тип Large duct type
Макроскопический тип роста Macroscopic growth pattern	Узловой Mass-forming	Смешанный Mixed Перидуктально-инфильтративный Periductal infiltrating
Клетки-предшественники Cell of origin	Желчные проточки (холангиолы) Bile ductiles (cholangiocytes) Каналы Геринга Canals of Hering	Столбчатые холангиоциты, перибиллярные железы Columnar cholangiocytes, peribiliary glands
Этиология Etiology	Хронический гепатит Chronic hepatitis Вирус гепатита В/С HBV/HCV Алкоголизм/нарушение метаболизма Alcohol use disorder / metabolic disorder	Гепатолитиаз Hepatolithiasis Паразиты Liver fluke Первичный склерозирующий холангит Primary sclerosing cholangitis
Иммуногистохимические маркеры и окрашивание на муцины Immunohistochemistry and mucin stain	CD56, N-cadherin, CRP Муцины – Mucin –	S100 Муцины + Mucin +
Частые мутации Frequent mutations	<i>BAP1</i> <i>IDH1/IDH2</i> <i>FGFR2</i> -fusion	<i>KRAS</i> <i>SMAD4</i> <i>TP53</i>
Прогноз Prognosis	Благоприятный Favorable	Неблагоприятный Poor

дифференцированные (от 50% до 95%) или низкодифференцированные (<50%).

Мелкопротоковый тип впХК гистологически представлен мелкими тубулами, анастомозирующими ацинусами и тяжами из опухолевых клеток кубической формы со скудной цитоплазмой [8, 11]. Для данного типа впХК нехарактерна секреция муцина опухолевыми клетками, но она может присутствовать в единичных опухолевых железах. Макроскопически образования, как правило, имеют вид узлов и чаще располагаются в периферических отделах печени.

Согласно современной классификации, мелкопротоковый тип впХК включает два отдельных подтипа: холангиолокарциному и впХК с признаками мальформации протоковой пластинки [7].

Крупнопротоковый тип впХК представлен крупными, неравномерно распределенными железистыми структурами неправильной формы в фиброзной строме. Опухолевые железы сформированы цилиндрическими муцинсекретирующими клетками. Эти клетки часто образуют папиллярные (сосочковые) структуры в просвете желез.

Для данного типа впХК типичен перидуктальный инфильтративный характер роста с преимущественной локализацией в центральных отделах печени. По своим биологическим свойствам впХК крупнопротокового типа имеют значительное сходство с внепеченочными холангиокарциномами [12].

Мелкопротоковая впХК и холангиолокарцинома возникают из кубических холангиоцитов поверхностного эпителия на уровне мелких внутрипеченочных желчных протоков и междольковых желчных протоков, а также из каналов Геринга, представляющих собой гистологические структуры, связывающие печеночные канальцы и билиарный тракт [13, 14]. К предраковым изменениям при мелкопротоковом типе впХК относятся состояния, ассоциированные с хроническими заболеваниями печени, включая вирусные гепатиты В и С, алкогольную болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит [12, 15].

Крупнопротоковая впХК развивается из муцинозного столбчатого желчного эпителия внутрипеченочных протоков или из эпителия перибиллиарных желез [8, 16]. К предраковым состояниям, связанным с крупнопротоковым подтипом впХК, относятся билиарная интраэпителиальная неоплазия и интрадуктальная папиллярная неоплазия желчных путей. Внутрипеченочные опухолевые поражения – гетерогенная группа согласно большинству биологических параметров, поэтому их гистогенез до сих пор остается спорным и требует дальнейшего исследования.

Основные подтипы внутрипеченочной холангиокарциномы из мелких протоков

Холангиолокарцинома представлена небольшими кубическими клетками, формирующими тяжи и тубулярные структуры, напоминающие олени рога. Цитологическая атипия несвойственна данному под-

типу ХК и практически минимальна. Характерным признаком является равномерное распределение опухолевых структур в промежуточной строме.

Согласно современным представлениям, холангиолокарциномы предположительно происходят из клеток-предшественников гепатобилиарного тракта, локализованных в каналах Геринга, холангиолах или эпителии периферических ветвей внутрипеченочных желчных протоков [17, 18]. В соответствии с данными литературы, прогноз после радикальной резекции холангиолокарциномы является более благоприятным по сравнению с прогнозом при впХК [19]. Это подтверждают результаты ретроспективного исследования, включившего 14 пациентов с холангиолокарциномой, где была продемонстрирована высокая 5-летняя общая выживаемость, составившая 72,2% [17].

Холангиокарцинома с чертами мальформации протоковой пластинки

Мальформация протоковой пластинки – порок развития эмбриональных желчных протоков. Микроскопически опухолевые клетки имеют кубическую форму и образуют извитые, удлиненные, сливающиеся железистые структуры, имитируя вид протоковой пластинки в эмбриогенезе. Секреция муцина опухолевыми клетками нехарактерна. Генетические изменения впХК с чертами мальформации протоковой пластинки включают точечные мутации в *FGFR2*, *PTPRT*, *ARID1A* и *CDKN2A* и транслокации *FGFR2* [20, 21]. В ретроспективной когорте из пяти пациентов с впХК с чертами мальформации протоковой пластинки зафиксирована 100% 10-летняя безрецидивная выживаемость [20].

Помимо основных двух типов впХК в 5-м издании классификации опухолей пищеварительной системы Всемирной организации здравоохранения [7] выделены такие редкие подтипы как аденосквамозная карцинома/плоскоклеточный рак (2–3% всех впХК, описано 100 случаев) [22, 23], муцинозная карцинома/перстневидноклеточный рак (10% всех впХК, выявлены характерные мутации *ONECUT3*, *G12D* мутация в *KRAS*) [24], светлоклеточная карцинома (менее 1%, описано пять случаев) [25], мукоэпидермоидная карцинома (описано 20 случаев, выявлены мутации *CDKN2B*, амплификация *MDM2*, слияние *CRTC1-MAML2*) [26], лимфоэпителиомоподобная карцинома (описано шесть случаев) [27–32] и саркоматозная внутрипеченочная холангиокарцинома (менее 1%, описано 76 случаев) [33].

Гистологическое строение данных вариантов впХК отражено в их названии и соответствует аналогичным гистотипам карцином других локализаций с разницей по частоте встречаемости и молекулярным изменениям. Несмотря на редкость, их необходимо правильно диагностировать и классифицировать, поскольку каждый вариант опухоли обладает уникальными особенностями патогенеза, потенциала к прогрессии и ответа на терапию.

Иммуногистохимическое исследование

Основными маркерами для верификации билиарной дифференцировки вПХК являются в первую очередь цитokerатины СК19, СК7 и гликопротеин СА19-9. Также для вПХК свойственна экспрессия МОС-31, возможна экспрессия CDX-2, виллина. Крупнопотоковый тип вПХК демонстрирует высокий уровень экспрес-

сии MUC5AC, MUC6 и S100P. Мелкопотоковый тип вПХК характеризуется экспрессией CD56 и N-cadherin, что отражает его гистогенез, поскольку эти маркеры в норме присутствуют в холангиолах (рис.). Основные различия иммуногистохимического профиля мелкопотоковой и крупнопотоковой вПХК представлены в таблице 2.

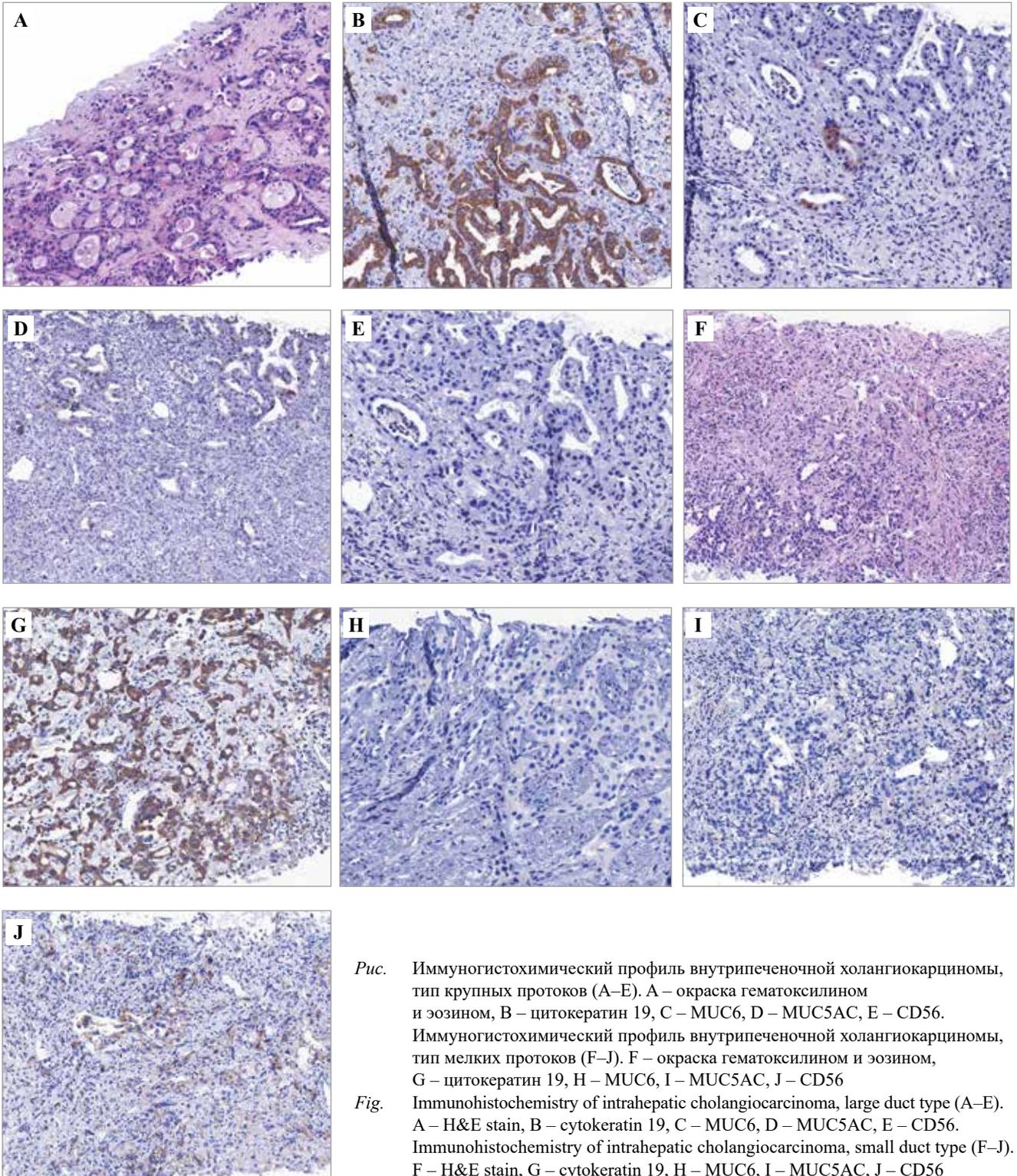


Рис. Иммуногистохимический профиль внутрипеченочной холангиокарциномы, тип крупных протоков (А–Е). А – окраска гематоксилином и эозином, В – цитокератин 19, С – MUC6, D – MUC5AC, E – CD56.
 Иммуногистохимический профиль внутрипеченочной холангиокарциномы, тип мелких протоков (F–J). F – окраска гематоксилином и эозином, G – цитокератин 19, H – MUC6, I – MUC5AC, J – CD56

Fig. Immunohistochemistry of intrahepatic cholangiocarcinoma, large duct type (A–E). A – H&E stain, B – cytokeratin 19, C – MUC6, D – MUC5AC, E – CD56.
 Immunohistochemistry of intrahepatic cholangiocarcinoma, small duct type (F–J). F – H&E stain, G – cytokeratin 19, H – MUC6, I – MUC5AC, J – CD56

Таблица 2 | Table 2

Иммуногистохимические характеристики внутрипеченочной и внепеченочной холангиокарциномы |
Immunohistochemical characteristics of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma

ИГХ-маркеры IHC markers	Мелкопротоковый тип Small duct type	Крупнопротоковый тип Large duct type	вХК Extrahepatic cholangiocarcinoma
СК 7	+	+	+
СК 19	+	+	+
СК 20	-/+ очагово focal	-/+ очагово focal	-/+ очагово focal
CD56	+	-	-
СЕА	+	+	+
CDX-2	+/-	+/-	+/-
Виллин Villin	+	+	+
MUC5AC	-	+	+
MUC6	-	+	+
S100P	-	+	+
N-кадгерин N-cadherin	+	-	-

Молекулярно-генетические исследования

Генетические особенности ХК представлены весьма разнообразным набором мутаций [34, 35]. Приблизительно 8–12% случаев впХК имеет известные герминальные изменения, а наиболее часто встречающимися генами с мутациями зародышевой линии являются *BRCA1* и *BRCA2*, которые относятся к механизму репарации ДНК и связаны с наследственными раковыми синдромами. Другие варианты мутаций зародышевой линии, связанные с впХК, включают *APC*, антагонист сигнального пути Wnt, *BAP1*, и гены, ассоциированные с механизмом микросателлитной нестабильности, а именно *MLH1* и *MSH2*. Однако данных о связи наследственных синдромов и развития ХК на данный момент нет.

Соматические мутации

К распространенным соматическим альтерациям при впХК относятся мутации в генах *IDH1/2*, *KRAS*, *TP53*, *ARID1A*, *CDKN2A*, *PTEN*, *FGFR2* и *HER2*. Как правило, мутации *KRAS*, *TP53* и *CDKN2A* возникают при впХК крупнопротокового типа, тогда как мутации *IDH1/2*, а также слияния и перестройки генов *FGFR2* характерны исключительно для впХК мелкопротокового типа [36].

Мутируют и другие гены, такие как *BRAF*, *BAP1*, *PIK3CA*, *GNAS*, *ARID1A*, *SMAD4*, *PTEN*, *MDM2*, *EGFR*, *ERBB2/HER2* и т.д., но с гораздо более низкой частотой в большинстве когорт. Некоторые из них, хотя обычно и редко встречающиеся, легко тестируются и могут служить предполагаемой терапевтической мишенью (табл. 3) [37].

Таблица 3 | Table 3

Основные герминальные и соматические мутации при внутрипеченочных холангиокарциномах | Major germline and somatic mutations in intrahepatic cholangiocarcinomas

Тип мутации Mutation type	Ген / локус Gene / locus	Частота встречаемости (%) Frequency of occurrence (%)
Герминальные мутации Germline mutation	<i>BRCA1</i>	1–3
	<i>BRCA2</i>	1–3
	<i>MLH1</i>	2
	<i>MSH2</i>	2
	<i>MUTYH</i>	1
	<i>BAP1</i>	1
	<i>PMS2</i> <i>APC</i>	1
Соматические мутации Somatic mutations	<i>TP53</i>	2,5–39,3
	<i>ARID1A</i>	7–36
	<i>IDH1</i>	5–36
	<i>IDH2</i>	3,7–36
	<i>KRAS</i>	2–30,3
	<i>BAP1</i>	6–16
	<i>PBRM1</i>	9–14,3
	<i>FGFR2</i>	6–14
	<i>CCND1</i>	10–13
	<i>EGFR</i>	1–16
	<i>NRAS</i>	3–9,3
	<i>BRAF</i>	3–5
	<i>SMAD4</i>	0–9
	<i>PTEN</i>	0,6–11
	<i>PIK3CA</i>	3–7
<i>PIK3C2A</i>	0–7,1	
<i>ERBB2</i>	2–12	
<i>MDM2</i>	0–13	

В результате интегративного молекулярного анализа внутрипеченочной холангиокарциномы, проведенного D. Sia et al. [37], были идентифицированы два принципиально разных подкласса: воспалительный и пролиферативный.

Воспалительный подкласс характеризуется активацией провоспалительных сигнальных путей, гиперэкспрессией цитокинов (IL-10, IL-17, IL-6) и активацией фактора STAT3. Проллиферативный подкласс ассоциирован с активацией онкогенных сигнальных путей (RAS, MAPK, MET), наличием мутаций в генах *KRAS* и *BRAF*, а также экспрессией генов, связанных с неблагоприятным прогнозом при гепатоцеллюлярной карциноме, что обуславливает его более агрессивное клиническое поведение [38]. Дальнейшее молекулярное профилирование вПХК выявило значительную гетерогенность пролиферативного типа, что послужило основанием для его стратификации и разделения вПХК на четыре основных молекулярных подтипа на основе паттернов экспрессии генов: S1/воспалительный (*KRAS*, *TP53*, *SMAD4*), S2/мезенхимальный (опухоли с признаками эпителиально-мезенхимального перехода), S3/метаболический (*IDH1/2*), S4/дифференцированный (*FGFR-fusion*). Каждый подтип характеризуется уникальным профилем генетических мутаций и ассоциирован с различными показателями общей выживаемости [39].

Опухолевое микроокружение

Микроокружение вПХК состоит из ассоциированных с опухолью фибробластов, эндотелиальных и лимфоидных клеток, опухольассоциированных макрофагов, опухольассоциированных нейтрофилов, регуляторных Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров [40].

Особого внимания также заслуживают внеклеточные компоненты микроокружения опухоли, к которым относятся внеклеточный матрикс, внеклеточные везикулы и хемокины. Внеклеточный матрикс секретируется звездчатыми клетками печени или миофибробластами. Количество и состав молекул внеклеточного матрикса в опухоли значительно отличаются по сравнению с составом молекул внеклеточного матрикса нормальной ткани.

Согласно современным представлениям, ключевую роль в формировании опухолевого внеклеточного матрикса играют опухольассоциированные фибробласты (CAFs), которые активно синтезируют и ремоделируют его основные белки, такие как коллагены, фибронектин и ламинины, тем самым организуя и перестраивая опухолевое микроокружение [41].

Наряду с этим характерным для внеклеточного матрикса новообразований желчных протоков является высокий уровень отложения волокон коллагена, за счет чего опухоль становится очень плотной. Неопластические клетки способны ремоделировать и выравнивать коллагеновые волокна, чем уменьшают затраты энергии для миграции и интравасации [42, 43].

Внеклеточный матрикс влияет на терапевтическую резистентность опухоли, захватывая лекарственные препараты и препятствуя инфильтрации Т-клеток [26].

В последнее время активно исследуются внеклеточные везикулы в качестве терапевтических мишеней, наноносителей или биомаркеров. Внеклеточные везикулы выделяются различными клетками – как опухолевыми, так и клетками микроокружения. Нагруженные определенной белковой информацией, они активно участвуют в регуляции онкогенеза и прогрессировании опухоли [44]. Опухолевые клетки секретируют больше внеклеточных везикул, чем здоровые клетки, а их концентрация в желчи значительно выше у пациентов с вПХК [45].

В одном из исследований выявлено, что микроРНК, выделенная из желчных внеклеточных везикул, может служить диагностическим маркером ХК с чувствительностью 67% и специфичностью 96% [46]. В исследовании L. Li et al. продемонстрировано, что гиперэкспрессия микроРНК-195 в звездчатых клетках печени и фибробластах ингибирует рост, миграцию и метастазирование опухоли. В эксперименте на крысах посредством внеклеточных везикул микроРНК-195 была успешно доставлена в клетки вПХК, что привело к уменьшению размера опухоли и увеличению выживаемости [47].

Сигнальные пути

Основными пусковыми факторами холангиокарциногенеза предстают хроническое воспаление и холестаз. Хроническое воспаление влечет повышенное воздействие на холангиоциты интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), циклооксигеназы-2, что приводит к прогрессирующим мутациям в генах-супрессорах, протоонкогенах и репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. При холестазе увеличение концентрации желчных кислот вызывает снижение уровня pH, усиление процесса апоптоза и активацию путей ERK 1/2, Akt и NF- κ B, которые способствуют пролиферации, миграции и выживанию клеток [48].

Наиболее важными и изученными сигнальными путями для развития и прогрессирования ХК являются Ras-MAPK, ERK, PI3K/Akt, IL-6/STAT3, Wnt/ β , TGF- β [49].

Сигнальные пути, участвующие в развитии и прогрессировании холангиокарциномы, можно разделить на следующие группы.

I. Пути, связанные с микроокружением и воспалением (IL-6/STAT3 путь, TGF- β /SMAD путь).

II. Пути, связанные с пролиферацией, выживанием и смертью клеток (транслокации *FGFR2*, мутации *BRAF*, *KRAS* и *TP53*, пути *EGFR*, рецепторов гистамина и секретина, PI3K/Akt, апоптоза и некроптоза).

III. Пути, связанные с развитием опухоли, включая Notch, Hedgehog и WNT/ β -катенин.

IV. Метаболические и эпигенетические пути, связанные с мутацией *IDH1/2*.

V. Эпигенетические и/или DDR-пути, связанные с мутациями *BAP1*, *PBRM1* и *ARID1A* [50].

Клиника и диагностика

Внутрипеченочная холангиокарцинома, как правило, сопровождается неспецифическими симптомами, такими как боль в животе, потеря веса и утомляемость. При обструкции желчевыводящих путей могут наблюдаться желтуха и холангит. Поздняя верификация диагноза наблюдается практически в 70% случаев, и на момент постановки диагноза опухоль может достигать значительных размеров. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование часто является первым методом визуализации, позволяющим обнаружить образование в печени с расширением желчевыводящих путей или без него. На компьютерной томографии типичная внутрипеченочная холангиокарцинома проявляется как гиподенсное образование с неровными краями на сканах без контраста. В артериальной фазе контрастирования наблюдается увеличение периферического кровотока, а в портальной (венозной) и отсроченной фазах происходит выраженное накопление контраста.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) демонстрируют высокую точность в диагностике и оценке распространенности опухоли. МРХПГ имеет диагностическую точность до 93% и рекомендуется для визуализации распространения опухоли в протоковую систему и сосудистые структуры [51, 52]. Предоперационное ПЭТ-сканирование может помочь исключить скрытое метастазирование. Несмотря на использование этих методов визуализации, у трети пациентов с операбельной стадией опухоли по результатам изображений при диагностической лапароскопии выявляются скрытые метастазы или местно распространенное образование.

Окончательная верификация диагноза «холангиокарцинома» требует гистологического подтверждения, получаемого при биопсии. Тем не менее диагноз устанавливается комплексно на основании данных визуализации, гистологии и исследования онкомаркеров.

Лечение

Современные подходы к лечению холангиокарциномы включают системную терапию (гемцитабин в комбинации с цисплатином) и лучевую терапию, однако их эффективность остается ограниченной в связи с выраженной гетерогенностью опухоли. Наиболее перспективным методом, позволяющим достичь длительной выживаемости (до 4 лет и более), остается радикальное хирургическое вмешательство, выполнимое преимущественно на ранних стадиях.

Как показало крупное исследование G. Spolverato et al. с участием 584 пациентов, даже после радикальной резекции вероятность излечения влХК составляет лишь около 10% [53]. Общая 5-летняя выживаемость после резекции, по данным литературы,

остается низкой и варьирует в пределах 5–20% [54, 55]. Полная резекция влХК включает (расширенную) гемигепатэктомию у большинства пациентов (75%). Показания к ортотопической трансплантации печени (ОТП) при влХК все еще остаются спорными [56]. Исследования показывают, что ОТП может принести пользу строго отобранному пациентам, особенно тем, у кого размер влХК менее 2 см [57]. К сожалению, часто опухоль диагностируется в неоперабельной стадии. Химиотерапия остается ключевым методом лечения влХК для неоперабельных пациентов.

Современные методы лучевой терапии, в частности аблационные режимы облучения, позволяют достичь значительного улучшения локального контроля заболевания. Протонная терапия и интенсивно-модулированная лучевая терапия обеспечивают точное воздействие на опухолевый очаг, минимизируя влияние на здоровые ткани. Перспективным направлением также является применение комбинированных режимов, включающих неоадьювантную химиолучевую терапию с последующей трансплантацией печени, что демонстрирует высокую эффективность у строго отобранных групп пациентов.

Иммунотерапия открыла новые перспективы в лечении распространенной внутрипеченочной холангиокарциномы, особенно с появлением ингибиторов иммунных контрольных точек. Применение этих препаратов позволило достичь улучшения показателей общей выживаемости, что ознаменовало отход от традиционной зависимости только от химиотерапии в качестве лечения первой линии [16].

Продолжаются исследования по оптимизации комбинации иммунотерапии с существующими методами с целью дальнейшего улучшения результатов лечения.

Таргетная терапия, направленная на конкретные генетические изменения, приобретает все большее значение в связи с более высокими показателями объективного ответа и повышенной выживаемостью у пациентов. Такие препараты как ингибиторы IDH1 (ивосидениб) и ингибиторы FGFR2 (пемигатиниб, футибатиниб) показали многообещающие результаты в клинических исследованиях, став эффективной альтернативой традиционной химиотерапии [57, 58]. В настоящее время пемигатиниб и футибатиниб изучаются в исследованиях III фазы в сравнении со стандартным режимом GEMCIS (комбинация препаратов гемцитабин и цисплатин); предварительные данные свидетельствуют об увеличении общей выживаемости у пациентов, получивших ранее лечение [57, 58].

Заключение

Внутрипеченочная холангиокарцинома представляет собой клинически и молекулярно гетерогенное заболевание с варибельным биологическим потенциалом и прогнозом. Эффективное ведение пациентов требует стратегий, основанных на точном определении морфологического и молекулярного подтипа опухоли.

Углубленное понимание опухолевого микроокружения и внедрение комплексного геномного профилирования являются критически важными для совершенствования диагностики и стратификации пациентов. Это открывает путь к персонализированному лечению, включая таргетную терапию, направленную на специфические генетические изменения.

Тем не менее широкому внедрению этих методов препятствуют объективные сложности: ограниченная доступность и малый объем биопсийного материала, а также значительная внутриопухолевая гетерогенность, требующая анализа множества маркеров. Преодоление этих барьеров и интеграция комплексных молекулярных профилей в клиническую практику не только позволяют оптимизировать выбор терапии, но и заложат основу для мониторинга ответа на лечение и выявления механизмов резистентности. Таким образом, углубленное молекулярное профилирование внутрипеченочных холангиокарцином является необходимым условием для реализации принципов прецизионной онкологии и улучшения отдаленных результатов.

Литература/References

1. *Krasinskas AM*. Cholangiocarcinoma. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(2):403–29. DOI: 10.1016/j.path.2018.02.005.
2. *Chung T, Park YN*. Up-to-date pathologic classification and molecular characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:857140. DOI: 10.3389/fmed.2022.857140.
3. *Lee AJ, Chun YS*. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(5):52. DOI: 10.21037/cco.2018.07.03.
4. *Padmanaban V, Ruff SM, Pawlik TM*. Multi-disciplinary care of hilar cholangiocarcinoma: review of guidelines and recent advancements. *Cancers (Basel)*. 2023;16(1):30. DOI: 10.3390/cancers16010030.
5. *Massarweh NN, El-Serag HB*. Epidemiology of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017;24(3):1073274817729245. DOI: 10.1177/1073274817729245.
6. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 2025. 275 с. AD Kaprin, VV Starinskiy, AO Shakhzadova (eds.). The state of cancer care for the population of Russia in 2024. P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2025. 275 p. (In Russ.).
7. *Nakanuma Y, Klimstra DS, Komuta M, Zen Y*. Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: *The WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.)*. WHO classification of tumours. Digestive system tumours. V.1. 5th ed. Lyon: IARC, 2019. 635 p.
8. *Aishima S, Oda Y*. Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22(2):94–100. DOI: 10.1002/jhpb.154.
9. *Liau JY, Tsai JH, Yuan RH, Chang CN, Lee HJ, Jeng YM*. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological, and molecular features. *Mod Pathol*. 2014;27(8):1163–73. DOI: 10.1038/modpathol.2013.241.
10. *Akita M, Fujikura K, Ajiki T, Fukumoto T, Otani K, Azuma T et al*. Dichotomy in intrahepatic cholangiocarcinomas based on histologic similarities to hilar cholangiocarcinomas. *Mod Pathol*. 2017;30(7):986–97. DOI: 10.1038/modpathol.2017.22.
11. *Nakanuma Y, Kakuda Y*. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: new concepts. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(2):277–93. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.006.
12. *Hayashi A, Misumi K, Shibahara J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K et al*. Distinct clinicopathologic and genetic features of 2 histologic subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(8):1021–30. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000670.
13. *Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, van Steenberghe W, Verslype C et al*. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology*. 2012;55(6):1876–88. DOI: 10.1002/hep.25595.
14. *Theise ND, Saxena R, Portmann BC, Thung SN, Yee H, Chiriboga L et al*. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology*. 1999;30(6):1425–33. DOI: 10.1002/hep.510300614.
15. *Chung T, Rhee H, Nahm JH, Jeon Y, Yoo JE, Kim YJ et al*. Clinicopathological characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma according to gross morphologic type: cholangiolocellular differentiation traits and inflammation- and proliferation-phenotypes. *HPB (Oxford)*. 2020;22(6):864–73. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.10.009.
16. *Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR et al*. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(9):557–88. DOI: 10.1038/s41575-020-0310-z.
17. *Sugita H, Nakanuma S, Gabata R, Tokoro T, Takei R, Okazaki M et al*. Clinicopathological features of cholangiolocarcinoma and impact of tumor heterogeneity on prognosis: a single institution retrospective study. *Oncol Lett*. 2024;27(5):213. DOI: 10.3892/ol.2024.14346.
18. *Komuta M, Spee B, Vander Borgh S, De Vos R, Verslype C, Aerts R et al*. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin. *Hepatology*. 2008;47(5):1544–56. DOI: 10.1002/hep.22238.
19. *Ariizumi S, Kotera Y, Katagiri S, Nakano M, Nakanuma Y, Saito A et al*. Long-term survival of patients with cholangiolocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(Suppl. 3):451–8. DOI: 10.1245/s10434-014-3582-0.
20. *Chung T, Rhee H, Shim HS, Yoo JE, Choi GH, Kim H et al*. Genetic, clinicopathological, and radiological features of intrahepatic cholangiocarcinoma with ductal plate malformation pattern. *Gut Liver*. 2022;16(4):613–24. DOI: 10.5009/gnl210174.
21. *Sasaki M, Sato Y, Nakanuma Y*. Cholangiolocellular carcinoma with “ductal plate malformation” pattern may be characterized by ARID1A genetic alterations. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(3):352–60. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001201.

22. Harino T, Tomimaru Y, Noguchi K, Nagase H, Ogino T, Hirota M et al. A rare case of adenosquamous carcinoma in the liver with hepatolithiasis. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2019;46(4):772–4. PMID: 31164531.
23. Nakajima T, Kondo Y. A clinicopathologic study of intrahepatic cholangiocarcinoma containing a component of squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1990;65(6):1401–4. DOI: 10.1002/1097-0142(19900315)65:6<1401::aid-cnrcr2820650626>3.0.co;2-k.
24. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2814–21. DOI: 10.1245/s10434-012-2321-7.
25. Yamamoto T, Abe T, Oshita A, Yonehara S, Katamura Y, Matsumoto N et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma with clear cell type following laparoscopic curative surgery. *Surg Case Rep*. 2020;6(1):264. DOI: 10.1186/s40792-020-01041-2.
26. Kato K, Hara Y, Nishida A, Suzuki S, Sato H, Chin M et al. Primary mucoepidermoid carcinoma of the intrahepatic bile duct: a case report. *Clin Case Rep*. 2022;10(2):e05359. DOI: 10.1002/ccr3.5359.
27. Lee W. Intrahepatic lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma not associated with Epstein–Barr virus: a case report. *Case Rep Oncol*. 2011;4(1):68–73. DOI: 10.1159/000324485.
28. Hur YH, Kim HH, Koh YS, Seoung JS, Cho CK. Lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma not associated with Epstein–Barr virus. *ANZ J Surg*. 2011;81(9):652–3. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2011.05840.x.
29. Adachi S, Morimoto O, Kobayashi T. Lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma not associated with EBV. *Pathol Int*. 2008;58(1):69–74. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2007.02192.x.
30. Szekely E. Lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma (LELC) not associated with Epstein–Barr virus. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(11):1464–6. DOI: 10.1097/00000478-200111000-00023.
31. Chen TC, Ng KF, Kuo T. Intrahepatic cholangiocarcinoma with lymphoepithelioma-like component. *Mod Pathol*. 2001;14(5):527–32. DOI: 10.1038/modpathol.3880342.
32. Kim YB, Park YN, Han JY, Hong KC, Hwang TS. Biliary lymphoepithelioma-like carcinoma not associated with Epstein–Barr virus. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123(5):441–3. DOI: 10.5858/1999-123-0441-BLLCNA.
33. Xi LF, Jin Y, Li JT. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma: a case report of the youngest patient on record and a review of the condition's characteristics. *Front Surg*. 2022;9:963952. DOI: 10.3389/fsurg.2022.963952.
34. Montal R, Sia D, Montironi C, Leow WQ, Esteban-Fabro R, Pinyol R et al. Molecular classification and therapeutic targets in extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2020;73(2):315–27. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.008.
35. Jusakul A, Cutcutache I, Yong CH, Lim JQ, Huang MN, Padmanabhan N et al. Whole-genome and epigenomic landscapes of etiologically distinct subtypes of cholangiocarcinoma. *Cancer Discov*. 2017;7(10):1116–35. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0368.
36. Komuta M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: tumour heterogeneity and its clinical relevance. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(3):396–407. DOI: 10.3350/cmh.2021.0287.
37. Goepfert B, Frauenschuh L, Renner M, Roessler S, Stenzinger A, Klauschen F et al. BRAF V600E-specific immunohistochemistry reveals low mutation rates in biliary tract cancer and restriction to intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol*. 2014;27(7):1028–34. DOI: 10.1038/modpathol.2013.206.
38. Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, Roayaie S, Ferrer J, Tabak B et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology*. 2013;144(4):829–40. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.001.
39. Dong L, Lu D, Chen R, Lin Y, Zhu H, Zhang Z et al. Proteogenomic characterization identifies clinically relevant subgroups of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Cell*. 2022;40(1):70–87. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.12.006.
40. Fabris L, Sato K, Alpini G, Strazzabosco M. The tumor microenvironment in cholangiocarcinoma progression. *Hepatology*. 2021;73 Suppl. 1(Suppl. 1):75–85. DOI: 10.1002/hep.31410.
41. Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, DeNardo DG, Egeblad M, Evans RM. Et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(3):174–186. DOI: 10.1038/s41568-019-0238-1.
42. Han W, Chen S, Yuan W, Fan Q, Tian J, Wang X et al. Oriented collagen fibers direct tumor cell intravasation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(40):11208–13. DOI: 10.1073/pnas.1610347113.
43. Minini M, Fouassier L. Cancer-associated fibroblasts and extracellular matrix: therapeutic strategies for modulating the cholangiocarcinoma microenvironment. *Curr Oncol*. 2023;30(4):4185–96. DOI: 10.3390/curroncol30040319.
44. Zhao K, Li X, Shi Y, Lu Y, Qiu P, Deng Z et al. Exosomes in the tumor microenvironment of cholangiocarcinoma: current status and future perspectives. *J Transl Med*. 2022;20(1):117. DOI: 10.1186/s12967-022-03294-x.
45. Wang Z, An J, Zhu D, Chen H, Lin A, Kang J et al. Periostin: an emerging activator of multiple signaling pathways. *J Cell Commun Signal*. 2022;16(4):515–30. DOI: 10.1007/s12079-022-00674-2.
46. Inomata Y, Oh JW, Taniguchi K, Sugito N, Kawaguchi N, Hirokawa F et al. Downregulation of miR-122-5p activates glycolysis via PKM2 in Kupffer cells of rat and mouse models of non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):5230. DOI: 10.3390/ijms23095230.
47. Li L, Piontek K, Ishida M, Fausther M, Dranoff JA, Fu R et al. Extracellular vesicles carry microRNA-195 to intrahepatic cholangiocarcinoma and improve survival in a rat model. *Hepatology*. 2017;65(2):501–4. DOI: 10.1002/hep.28735.
48. Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*. 2019;19(1):185. DOI: 10.1186/s12885-019-5391-0.
49. Coronel-Castillo CE, Valencia-Rodríguez A, Qi X, Méndez-Sánchez N. Narrative review of the molecular pathways of cholangiocarcinoma: current and future applications in management. *Dig Med Res*. 2020;3:62. DOI: 10.21037/dmr-20-117.
50. Fouassier L, Marziani M, Afonso MB, Dooley S, Gaston K, Giannelli G, et al. Signaling networks in cholangiocarcinoma: molecular pathogenesis, targeted therapies and drug resistance. *Liver Int*. 2019;3(Suppl. 1):43–62. DOI: 10.1111/liv.14102.

51. *Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T et al.* Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2014;60(6):1268–89. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.021.
52. *Suthar M, Purohit S, Bhargav V, Goyal P.* Role of MRCP in differentiation of benign and malignant causes of biliary obstruction. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):TC08–12. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14174.6771.
53. *Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, Popescu I, Marques HP, Aldrighetti L et al.* Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? *Cancer.* 2015;121(22):3998–4006. DOI: 10.1002/cncr.29619.
54. *Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, Khan SA, Loukas A, Sirica AE et al.* Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):65. DOI: 10.1038/s41572-021-00300-2.
55. European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2023;79(1):181–208. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.010.
56. *Ilyas SI, Gores GJ.* Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1215–29. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.
57. *Pan Sy, Ye YH, Zhou ZJ, Fan J, Zhou J, Zhou SL.* Mutation-based therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma: new options on the horizon. *Hepatoma Res.* 2024;10:3. DOI: 10.20517/2394-5079.2023.44.
58. *Yang F, Qiu Y, Yi B.* Targeted mutation-based therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatoma Res.* 2023;9:48. DOI: 10.20517/2394-5079.2023.68.

Информация об авторах

Мария Андреевна Багретцова – врач-патологоанатом МКНЦ имени А.С. Логинова.

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

Николай Сергеевич Карнаузов – доктор медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением МКНЦ имени А.С. Логинова.

Иван Сергеевич Абрамов – младший научный сотрудник МКНЦ имени А.С. Логинова, врач-биолог центра «Генетическое репрограммирование и генная терапия» МКНЦ имени А.С. Логинова.

Author information

Maria A. Bagretsova – Pathologist, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
<https://orcid.org/0009-0005-2884-9713>

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

Nikolay S. Karnaukhov – Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
<https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

Ivan S. Abramov – Junior Researcher, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Biologist, Genetic Reprogramming and Gene Therapy Center, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
<https://orcid.org/0000-0002-6954-1564>

Сравнительный анализ структурно-функциональных перестроек микроциркуляторного русла у жителей северо-восточного и северо-западного регионов России

С.И. Вдовенко, И.В. Аверьянова

ФГБУН Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

Резюме. Введение. Целью данной работы было комплексное изучение региональных особенностей структурно-функциональной организации микроциркуляторного русла и особенностей его нейро-вегетативной регуляции у жителей различных климатогеографических зон Российской Федерации (Магадан, Мурманск) в сравнении с жителями городов средней полосы России (Ульяновск, Москва). **Материалы и методы.** В исследование были включены 299 обследуемых в возрасте 17–21 года мужского пола: 119 уроженцев северо-восточного региона России, 72 жителя северо-западного региона и 108 представителей средней полосы. У всех обследуемых в состоянии покоя проводился анализ основных показателей микроциркуляционного русла, сердечно-сосудистой системы, а также параметров variability сердечного ритма.

Результаты. У жителей северных регионов России выявлены существенные региональные различия в организации микроциркуляторного русла, свидетельствующие о формировании разных физиологических стратегий адаптации к хроническому холодовому воздействию. У обследованных из северо-восточного региона обнаружены признаки изоляционно-метаболического типа адаптации, проявляющиеся выраженной вазоконстрикцией (возрастание общего периферического сопротивления сосудов на +15–20% и тенденция к вазоконстрикторным перестройкам микроциркуляционного русла в целом), повышением основного обмена (на 10% от должных величин) и преобладанием парасимпатической регуляции. У жителей северо-западного региона преобладали реакции привыкания, характеризующиеся дилатацией микрососудов, симпатикотонией и повышенным уровнем оксида азота. В группе сравнения из средней полосы России продемонстрированы промежуточные показатели.

Заключение. Результаты исследования выявили региональные различия в организации микроциркуляторного русла, нейровегетативной регуляции и гемодинамике между жителями северо-запада и северо-востока России, отражающие разные адаптационные стратегии к холодовому фактору. У северо-восточной популяции преобладает изоляционно-метаболический тип адаптации, тогда как у северо-западной – механизм привыкания, что указывает на разнообразие физиологических ответов на хроническое холодовое воздействие.

Ключевые слова: микроциркуляция, variability сердечного ритма, север, Арктика, средняя полоса России

Для корреспонденции: Сергей Игоревич Вдовенко. E-mail: vdovenko.sergei@yandex.ru

Для цитирования: Вдовенко С.И., Аверьянова И.В. Сравнительный анализ структурно-функциональных перестроек микроциркуляторного русла у жителей северо-восточного и северо-западного регионов России. Клини. эксп. морфология. 2026;15(1):23–32. DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.23-32.

Финансирование. Работа выполнена за счет бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДВО РАН в рамках выполнения темы «Комплексные молекулярно-генетические и морфофункциональные детерминанты адаптационных перестроек в условиях Севера» (регистрационный номер 1025031800012-3-3.1.8).

Статья поступила 02.09.2025. Получена после рецензирования 07.10.2025. Принята в печать 10.12.2025.

Comparative analysis of structural and functional changes in the microcirculatory system in residents of the northeastern and northwestern regions of Russia

S.I. Vdovenko, I.V. Averyanova

Scientific Research Center "Arktika", Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

Abstract. Introduction. The aim of the study was a comprehensive assessment of regional differences in the structural and functional organization of the microcirculatory bed and its neurovegetative regulation

in residents of northern climatic and geographic regions of the Russian Federation (Magadan and Murmansk) and in residents of central Russia (Ulyanovsk and Moscow).

Materials and methods. The study included 299 male subjects aged 17–21 years: 119 residents of the northeastern region of Russia, 72 representatives of the northwestern region, and 108 participants of central Russia. The parameters were assessed when the subjects were at rest in a sitting position. The main indicators of the microcirculation were analyzed with capillaroscopy (Capillaroscan-1), whereas the indicators of the cardiovascular system and heart rate variability were measured using the VARICARD-KARDi software.

Results. We revealed significant regional differences in the organization of the microcirculatory bed among residents of the northern regions of Russia, indicating the formation of various physiological strategies for adaptation to chronic cold exposure. The patients from the northeastern region showed signs of an isolation-related metabolic adaptation, which manifested in pronounced vasoconstriction (an increase in total peripheral vascular resistance by +15–20% and a tendency to nocturnal restructuring of the microcirculation in general), an increase in basal metabolism (by 10% of the normal values), and predominance of parasympathetic regulation. In contrast, addictive reactions characterized by microvascular dilation, sympathicotonia, and elevated nitric oxide levels prevailed in the residents of the northwestern region. The control group from central Russia demonstrated intermediate indicators.

Conclusion. There are regional differences in the organization of the microcirculatory bed, autonomic regulation, and hemodynamics among residents of the northwestern and northeastern regions of Russia indicative of different adaptive strategies to cold exposure. The northeastern population predominantly exhibits an adaptation pattern of an isolation-induced metabolic type, whereas the northwestern population demonstrates a tendency toward a habituation response, indicating a diverse range of physiological adaptations to chronic cold exposure conditions.

Keywords: microcirculation, heart rate variability, north, Arctic, central Russia

Corresponding author: Sergei I. Vdovenko. E-mail: vdovenko.sergei@yandex.ru

For citation: Vdovenko S.I., Averyanova I.V. Comparative analysis of structural and functional changes in the microcirculatory system in residents of the northeastern and northwestern regions of Russia. *Clin. exp. morphology.* 2026;15(1)23–32 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.23-32.

Funding. The work was carried out at the expense of budget funding from the Scientific Research Center "Arktika", Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences as part of the project "Complex Molecular Genetic and Morphological Determinants of Adaptive Reorganizations in the North" (registration number 1025031800012-3-3.1.8).

Received 02.09.2025. **Received in revised form** 07.10.2025. **Accepted** 10.12.2025.

Введение

В свете стратегических приоритетов Российской Федерации по освоению арктического региона изучение физиологических механизмов адаптации человека к жизни в экстремальных климатогеографических условиях высоких широт приобретает особую научную и практическую значимость. Обоснование стратегий приспособления необходимо для минимизации негативных последствий воздействия экстремальных факторов среды на организм, что имеет ключевое значение для обеспечения работоспособности и здоровья населения в условиях реализации государственных программ развития данного региона [1]. Микроциркуляторное русло выполняет важные физиологические функции, в том числе регуляцию системного артериального давления, обеспечение тканевой перфузии, транспорт метаболитов и газов, а также участие в терморегуляторных процессах [2].

В условиях холода люди поддерживают тепловой баланс за счет поведенческих и физиологических изменений [3]. Существуют три паттерна физиологических изменений: привыкание, метаболическая акклиматизация

и изоляционная акклиматизация. Привыкание вызывает ослабление вазоконстрикторной и дрожающей реакции, метаболическая акклиматизация приводит к увеличению метаболического производства тепла, а изоляционные перестройки вызывают усиление вазоконстрикторной реакции на холодное воздействие. По мнению [4], тип реакции акклиматизации зависит от вида и тяжести хронического холодного воздействия. В работе J.W. Castellani, A.J. Young [3] физиологические изменения в ответ на хроническое холодное воздействие рассматриваются не как различные типы акклиматизации, а как фазы в прогрессивном развитии полной адаптации.

Несмотря на принадлежность к единой географической зоне, северо-восточный и северо-западный регионы России характеризуются выраженной климатической гетерогенностью, обусловленной не только широтной зональностью, но и комплексом факторов, включающим атмосферную циркуляцию, континентальность климата и фотопериодические особенности, что должно сказываться на процессах адаптации к различным условиям существования [5].

Настоящее исследование направлено на комплексное изучение региональных особенностей структурно-функциональной организации микроциркуляторного русла и особенностей его нейровегетативной регуляции у жителей различных климатогеографических зон Российской Федерации (Магадан как представитель северо-востока страны, Мурманск – северо-запад) и в группе сравнения из средней полосы (Ульяновск, Москва, относящиеся к макрорегиону со сходным умеренно-континентальным климатом).

Материалы и методы

В рамках экспедиционных исследований в октябре–ноябре 2024 года был проведен комплексный анализ показателей микроциркуляторного русла, сердечно-сосудистой системы и вариабельности сердечного ритма у молодых представителей европеоидной популяции (1–3-е поколения проживания) из различных климатогеографических регионов России с целью оценки их функциональных резервов и адаптационных возможностей организма. Локации проведения научно-исследовательских работ: Магадан (северо-восточный регион), Мурманск (северо-западный регион) и умеренно-континентальная зона – Ульяновск, Москва.

В работе приняли участие 299 мужчин европеоидной популяции в возрасте 17–21 года. Выборка включала 119 человек из Магадана (19,5±0,2 года, индекс массы тела (ИМТ) 23,0±0,4 кг/м²), 72 жителя Мурманска (19,4±0,2 года, ИМТ 23,1±0,4 кг/м²) и 108 из Ульяновска и Москвы (19,7±0,3 года, ИМТ 23,1±0,5 кг/м²). Обследованные являлись уроженцами указанных регионов и студентами с регламентированной двигательной активностью в рамках учебного процесса.

Все участники подписали добровольное информированное согласие. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013) и одобрено на заседании локального этического комитета НИЦ «Арктика» ДВО РАН (протокол № 002/021 от 26.11.2021). Критерии включения: мужской пол, юношеский период онтогенеза, отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения и жалоб на состояние здоровья, наличие информированного согласия. Все молодые люди, вошедшие в выборку, являлись постоянными жителями исследуемого региона.

Структурно-функциональная организация микроциркуляторного русла изучалась в области эпонихия (ногтевого валика) при помощи компьютерного видеокапилляроскопа «Капилляроскан-1» («Новые энергетические технологии», Россия). Все записи были сделаны в положении обследуемого сидя при комфортной температуре от 22 до 25°C, в первой половине дня, после 15-минутного отдыха, в положении руки на уровне сердца [6]. Проанализированы следующие морфологические показатели сосудов микроциркуляторного русла: диаметр артериального, венозного и переходного отделов капилляра, под которым понимается область сосуда, заполненная видимыми эритроцитами

(сами стенки сосудов практически неразличимы при световой микроскопии); длина капилляра; величина периваскулярной зоны, а именно ее линейный размер от максимально удаленной точки данной зоны до ближайшей точки переходного отдела капилляра [7].

Для регистрации показателей вариабельности сердечного ритма использовали комплекс «Варикард» (Институт внедрения новых медицинских технологий РАМЕНА, Россия) и программное обеспечение VARICARD-KARDi. У обследуемых регистрировали показатели вариабельности сердечного ритма во временной и частотной областях: MxDMn – разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов, или вариационный размах; pNN50% – процент кардиоинтервалов, отличающихся от соседних более чем на 50 мс; Mo – наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала; RMSSD – квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов; SDNN – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов; SI – стресс-индекс (индекс напряжения регуляторных систем).

Скорость потребления кислорода VO₂ определяли с помощью метабологафа «Спиrolан-М» («Ланамедика», Россия). Измерение артериального давления проводилось с использованием автоматического тонометра Nesei DS-1862 (Nihon Seimitsu Sokki Co., Япония). Регистрировались систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), а также частота сердечных сокращений (ЧСС), из которых рассчитывались следующие показатели: минутный объем кровообращения (МОК) и общее периферическое сопротивление (ОПС) сосудов.

Изучение NO-статуса организма проведено с использованием портативного ручного монитора окиси азота NOBreath V2 (Bedfont Scientific Ltd., Великобритания).

Статистический анализ результатов исследования проводили стандартными методами математической статистики в программе Statistica 7.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения количественных показателей оценивали с помощью критериев Шапиро–Уилка. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1; Q3), а параметрических – как среднее значение и его ошибка (M±m). Сравнение независимых выборок осуществляли посредством непараметрического U-критерия Манна–Уитни. При множественном сравнении для выборок с нормальным распределением был использован параметрический однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Далее, для выявления статистически значимых различий между конкретными группами применяли апостериорный анализ с помощью теста для множественных сравнений Шеффе. Для оценки взаимосвязей между исследуемыми параметрами обращались к ранговому корреляционному анализу Спирмена. Статистически значимым считалось значение p=0,05.

Результаты

В таблице 1 приведены основные показатели сердечно-сосудистой системы и вариабельности сердечного цикла, а на рисунке — тепловой портрет их относительной динамики у жителей различных регионов России. Анализ показателей артериального давления свидетельствует об отсутствии различий по САД, тогда как средние значения ДАД в группе из северо-западного региона проживания были значительно ниже, а ЧСС, напротив, выше относительно сверстников из северо-восточного региона и средней полосы России. Подобная разница обусловила отличия в гемодинамических паттернах у обследуемых данных популяций. Значимо более высокие величины минутного кровотока, обеспеченные высокой ЧСС на фоне меньших величин ОПС, отражающие объемную регуляцию кровотока, были характерны для представителей северо-западных широт. В то же время у уроженцев Магадана значимо более низкие показатели МОК за счет снижения ЧСС проявлялись на фоне вазоконстрикторных реакций, выражающихся высокими показателями периферического сопротивления сосудов и отражающих сосудистую регуляцию системы кровотока.

Исследование выявило выраженные региональные различия вегетативного статуса у жителей северных территорий: у жителей Магадана отмечено преобладание парасимпатической регуляции (увеличение MxDMn, SDNN, RMSSD, pNN50%, Mo при снижении SI), тогда как у уроженцев Мурманска зафиксирована обратная динамика указанных показателей, что отражает наличие симпатикотонии. У представителей группы сравнения из средней полосы показатели соответствовали нормотонии, что свидетельствует об отсутствии значимых адаптационных перестроек вегетативной регуляции.

Проведенный сравнительный анализ выявил существенную разницу в механизмах сердечно-сосудистой регуляции между исследуемыми популяциями, отражающую разные стратегии гемодинамической адаптации. Полученные данные позволяют выделить два принципиально разных паттерна: преимущественную мобилизацию хронотропного резерва и объемных характеристик гемодинамики (МОК), характерную для населения Мурманска, и активацию вазоконстрикторных механизмов (значимое возрастание ОПС), присущую населению Магадана. Исследование выявило статистически значимые регио-

Таблица 1 | Table 1

Показатели вариабельности сердечного ритма и некоторые характеристики сердечно-сосудистой системы у представителей различных климатогеографических зон Российской Федерации | Indicators of heart rate variability and characteristics of the cardiovascular system in young male residents of different climatic and geographic regions of the Russian Federation

Анализируемый показатель Indicator	Локация научно-исследовательских работ Location of the research, M±m; M (SD)			P		
	Мурманск Murmansk (1)	Магадан Magadan (2)	Ульяновск, Москва Ulyanovsk, Moscow (3)	1–2	2–3	1–3
САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	124,3±1,4	124,5±1,1	124,4±1,2	p=0,89	p=0,95	p=0,94
ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	72,6±0,9	75,1±0,8	75,8±0,8	p<0,05	p=0,533	p<0,01
ЧСС, уд./мин. Heart rate, bpm	82,0 (74,0; 90,0)	72,5 (66,2; 82,2)	78,0 (71,0; 82,5)	p<0,001	p<0,05	p<0,01
МОК, мл/мин CO, mL/min	5810,5±110,5	5065,8±99,6	5303,5±93,9	p<0,001	p<0,001	p=0,084
ОПС, дин × с × см ⁻⁵ TPR, dyn × s × cm ⁻⁵	1332,5±30,0	1581,1±33,6	1495,8±28,8	p<0,001	p<0,001	p=0,055
MxDMn, мс ms	216,0 (179,3; 253,5)	275,0 (203,0; 387,0)	241,0 (185,0; 314,8)	p<0,001	p<0,05	p<0,01
RMSSD, мс ms	27,6 (18,4; 39,2)	42,9 (33,2; 61,1)	32,1(25,4; 44,0)	p<0,001	p<0,001	p<0,01
pNN50, %	5,7 (1,6; 16,9)	17,4 (8,7; 35,9)	9,6 (4,6; 21,2)	p<0,001	p<0,001	p<0,01
SDNN, мс ms	41,8 (35,6; 50,9)	55,9 (40,1; 78,1)	48,5 (36,2; 60,7)	p<0,001	p<0,05	p<0,01
Mo, мс ms	705,5 (647,5; 771,0)	808,0 (726,0; 905,0)	736,5 (684,5; 831,3)	p<0,001	p<0,001	p<0,01
AMo, мс ms	46,6 (41,0; 57,0)	41,8 (27,1; 52,7)	41,2 (34,1; 55,2)	p<0,01	p=0,38	p<0,01
SI, усл. ед. AU	153,1 (102,4; 213,2)	90,3 (44,9; 169,6)	111,5 (65,7; 220,5)	p<0,001	p<0,05	p<0,01

	Северо-запад России Northwestern region of Russia	Северо-восток России Northeastern region of Russia	Средняя полоса России Central Russia	
САД SBP	124,3 (99,8%)	124,5 (100%)	124,4 (99,9%)	100%
ДАД DBP	72,6 (95,8%)	75,1 (99,1%)	75,8 (100%)	98%
ЧСС HR	81,2 (100%)	73,7 (90,8%)	78,2 (96,3%)	96%
ПД PP	51,7 (100%)	49,4 (95,6%)	48,6 (94%)	94%
УО SV	71,8 (100%)	69,1 (96,2%)	68,2 (95%)	92%
МОК CO	5810,5 (100%)	5065,8 (87,2%)	5303,5 (91,3%)	90%
ОПС TPR	1332,5 (84,3%)	1581,1 (100%)	1495,8 (94,6%)	88%

Рис. Показатели сердечно-сосудистой системы обследованных лиц – жителей трех макрорегионов России

Fig. Cardiovascular system indicators of the individuals who live in the studied regions

Тепловой портрет физиологических показателей по регионам (значения и проценты от максимального в строке)

Heat map of physiological indicators by region (values and percentage of the maximum in a row)

нальные различия в вегетативном статусе у жителей северных территорий, проявляющиеся в полярных паттернах нейровегетативной регуляции: у представителей северо-восточного региона – доминирование парасимпатической активности, у уроженцев

северо-западного региона – выраженная симпатикотония, для средней полосы России – вегетативный баланс.

В таблице 2 показаны характеристики микроциркуляции обследованных лиц.

Таблица 2 | Table 2

Морфологические показатели сосудов микроциркуляторного русла у юношей различных климатогеографических зон Российской Федерации | Morphological parameters of microcirculatory vessels in young male residents of different climatic and geographic regions of the Russian Federation

Анализируемый показатель Indicator	Локация научно-исследовательских работ Location of the research, M (SD)			P		
	Мурманск Murmansk (1)	Магадан Magadan (2)	Ульяновск, Москва Ulyanovsk, Moscow (3)	1–2	1–3	2–3
Диаметр артериального отдела, мкм Diameter of the arterial part, μm	11,9 (4,5)	8,5 (1,6)	8,1 (3,56)	p<0,001	p=0,52	p<0,001
Диаметр венозного отдела, мкм Diameter of the venous part, μm	20,5 (5,15)	12,1 (2,45)	16,2 (3,44)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Диаметр переходного отдела, мкм Diameter of the transition part, μm	22,4 (4,24)	16,8 (3,95)	21,2 (4,2)	p<0,001	p<0,001	p=0,37
Длина капилляра, мкм Capillary length, μm	611 (155,5)	323 (90,5)	465 (122,7)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Плотность капиллярной сети, усл. ед. Capillary network density, AU	0,03 (0,00)	0,04 (0,00)	0,04 (0,00)	p<0,001	p=1	p<0,001
Периваскулярная зона, мкм Perivascular zone, μm	120,9 (26,5)	91,9 (21,8)	112,6 (23,8)	p<0,001	p<0,001	p=0,16
Скорость в артериальном отделе, мкм/с Arterial velocity, $\mu\text{m/s}$	412,7 (184,8)	231,5 (105,5)	329,5 (193)	p<0,001	p=0,06	p=0,25
Скорость в венозном отделе, мкм/с Venous velocity, $\mu\text{m/s}$	263,3 (164,4)	154,3 (87,4)	228,7 (91,2)	p=0,12	p<0,001	p=0,63
Скорость в переходном отделе, мкм/с Transition velocity, $\mu\text{m/s}$	243 (95,8)	181,8 (119,4)	255,8 (118)	p=0,09	p<0,05	p=0,78
Сладжи, ед/с Sludge, Us	4,3 (1,87)	3,1 (2)	3 (1,96)	p=0,06	p=0,85	p=0,12
t, °C	31,7 (3,31)	30,6 (3,3)	31,2 (2,67)	p=0,18	p=0,26	p=0,52

Капилляроскопическая картина демонстрировала выраженные регионспецифические особенности структурной организации микроциркуляторного русла. Морфометрический анализ выявил, что диаметр артериального отдела капилляров (нормативный диапазон: 7–17 мкм, в среднем $11,91 \pm 1,87$ мкм) [8] у юношей Мурманска соответствовал референсному значению, тогда как у представителей Ульяновска, Москвы и Магадана данный показатель приближался к нижней границе физиологической нормы. Венозный отдел, являясь выносящим звеном капиллярной петли, характеризуется повышенной пластичностью по сравнению с артериальным, что обусловлено особенностями структуры сосудистой стенки и механизмами регуляции кровотока [9]. Проведенные исследования показали, что средние значения диаметра венозного отдела у жителей Магадана и средней полосы России соответствовали физиологическому диапазону ($11–20,6$ мкм, среднее $15 \pm 2,42$ мкм) [9], тогда как в мурманчан наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя. Диаметр переходного отдела капиллярной петли (ее верхушечной зоны) измеряется по максимальной ширине петли и в норме составляет 8–21 мкм (среднее значение $17,17 \pm 2,12$ мкм) [6]. Полученные данные указывают на то, что лишь среди магаданцев данный показатель соответствовал нормативному диапазону, тогда как у молодых людей из северо-западного региона и средней полосы он превышает верхний предел нормы.

Степень сужения артериального отдела капиллярной петли количественно оценивалась с использованием коэффициента ремоделирования ($K_{\text{во/ао}} = \text{BO/AO}$), отражающего соотношение диаметров венозного отдела (BO) и артериального отдела (AO) [10]. $K_{\text{во/ао}}$ для исследуемых из Магадана составил $1,42 \pm 0,15$ усл. ед., из Мурманска – $1,72 \pm 0,17$ усл. ед., из Москвы и Ульяновска – $2,00 \pm 0,22$ усл. ед. при оптимальном диапазоне 1,2–1,5 усл. ед. [11]. Полученные данные указывают на тот факт, что для юношей северо-востока был характерен баланс артериолярного тонуса и венолярной емкости, а для юношей остальных локаций проживания – нарушение вено-артериального отношения за счет дилатации венозного отдела, что может отражать компенсаторное ремоделирование капилляра и, в свою очередь, обуславливает увеличение периваскулярной зоны (оптимальный диапазон – менее 100 мкм [7]), а также значительное увеличение длины капилляра (нормативный диапазон от 92 до 295 мкм [в среднем $240,0 \pm 38,3$ мкм]) [6] у представителей данных выборок.

Стоит отметить, что плотность капиллярной сети была значимо ниже у молодых людей из Мурманска относительно представителей других локаций исследования. Данное уменьшение количества капилляров на единицу площади способно потенциально содействовать снижению насыщения тканей кислородом и выступать фактором риска патогенеза артериальной гипертензии в будущем [12, 13]. Так как уменьшение

количества капилляров косвенно указывает на негативные структурные изменения микрососудов, это в конечном счете приводит к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления [14]. Кроме этого, следует предположить, что более высокая скорость кровотока в артериальном отделе, длина капилляра и диаметры всех отделов капилляров у них могут являться компенсаторной реакцией, направленной на сохранение перфузии в дистальных капиллярах микроциркуляторного русла.

Известно, что симпатические сосудосуживающие и расширяющие сосуды нервы иннервируют все участки кожи, в то время как некоторые участки гладкой кожи (ладони, подошвы, губы) иннервируются только симпатическими сосудосуживающими нервами [15]. Принимая во внимание данный факт и выявленные различия в нейровегетативной регуляции системы кровообращения у представителей различных локаций исследования, нами был проведен корреляционный анализ основного показателя variability сердечного ритма, отражающего симпатическую активность – SI и показателей микроциркуляции, который выявил различные паттерны взаимодействия указанных выше характеристик. Для молодых людей из Магадана установлено снижение симпатии (значимо более низкие величины SI), что ассоциировано с ростом периваскулярной зоны ($r = -0,42 \pm 0,10$, $p < 0,001$) и снижением скорости переходного отдела ($r = -0,41 \pm 0,11$, $p < 0,001$). В группе жителей Мурманска, напротив, возрастание симпатической активности (увеличение SI) обуславливало повышение скорости артериального ($r = 0,51 \pm 0,09$, $p < 0,001$) и венозного ($r = 0,43 \pm 0,10$, $p < 0,001$) отделов капилляра. В выборке жителей средней полосы России показатель SI обратно коррелировал со скоростными характеристиками артериального отдела капилляра ($r = -0,40 \pm 0,11$, $p < 0,001$), венозного отдела ($r = -0,41 \pm 0,11$, $p < 0,001$) и переходного отдела ($r = -0,62 \pm 0,08$, $p < 0,001$).

Обсуждение

Полученные данные указывают на тот факт, что у юношей из Магадана отмечаются относительная вазоконстрикция артериол, минимальный диаметр венул ($12,1 \pm 2,45$ мкм), умеренная периваскулярная зона и сниженная скорость кровотока, наблюдаемые на фоне достаточной плотности капиллярной сети. У представителей Мурманска перестройки капилляроскопического паттерна проявлялись максимальным расширением артериол, выраженной дилатацией венул, широкой периваскулярной зоной на фоне максимальной длины капилляров и скоростных характеристик. Для представителей средней полосы России были характерны умеренные диаметры сосудов, средние показатели скорости кровотока при оптимальной плотности капилляров.

Результаты указывают на преобладание хронотропного компонента регуляции и смещение вегетативного баланса в сторону симпатикотонии у мурманчан, у ма-

гаданцев же доминируют вазомоторные регуляторные механизмы при парасимпатической направленности нейровегетативной регуляции, а у представителей средней полосы способствует сохранению баланса регуляторных механизмов, наблюдаемое при нормотоническом типе вегетативной регуляции. Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимые регионспецифические взаимосвязи между показателем симпатической активности (SI) и параметрами микроциркуляции, результаты которого свидетельствуют о том, что вегетативная нервная система не оказывает прямого влияния на тонус микроциркуляторного русла, ее основной эффект, по-видимому, проявляется в модуляции скоростных характеристик кровотока.

Остается открытым вопрос, что же обуславливает столь выраженные различия в структурно-функциональной организации микроциркуляторного русла среди лиц, проживающих в разных климатогеографических зонах Российской Федерации. Один из возможных механизмов – вазомоторная реакция в виде вызванной холодом вазодилатации (ВХВД), которая наблюдается в дистальных отделах кожи (например, на ладонях и подошвах) и модулирует эффекты вазоконстрикции [13]. ВХВД – это парадоксальное резкое усиление локального кожного кровотока, которое развивается при воздействии холода и приводит к повышению локальной температуры тканей, что может защитить их от холодовых повреждений [16]. Учитывая различия в показателях микроциркуляционного русла, а также температурных параметров, мы можем предположить, что данный физиологический процесс, характерный для жителей северо-запада России, наблюдается на фоне преобладания симпатического отдела вегетативной нервной системы, отчасти это является парадоксальным, но подтверждается результатами нашего корреляционного анализа. Что касается происхождения ВХВД, исследования указывают на механизм центральной регуляции (то есть отсутствие симпатической вазоконстрикции). Это согласуется как с результатами наших исследований, так и со сведениями других авторов [17]. ВХВД – это компонент гомеотермической терморегуляции, основанный на подавлении активации симпатической вазоконстрикторной системы. Она зависит от теплосодержания тела и может быть вызвана избытком тепла с целью сохранения оптимальной температуры [18]. Принципы работы, лежащие в основе ВХВД, до сих пор остаются предметом дискуссий. Однако их анатомическая конечная точка действия, скорее всего, связана с артериовенозными анастомозами (АВА) в микроциркуляторном русле кожи. АВА – это шунты в коже, которые позволяют крови обходить капилляры и поступать напрямую из артериол в вены. Распространенность АВА на кончиках пальцев рук и ног позволила сделать первоначальное, хотя и косвенное, предположение, что их расслабление и увеличение локального кровотока являются причиной ВХВД [19]. Еще одним косвен-

ным аргументом в пользу участия артериовенозных анастомозов в холодовом раздражении является то, что капиллярный кровоток сам по себе не может обеспечить такие потери тепла, которые наблюдаются при холодовом раздражении [20].

Стоит отметить и то, что вазомоторный тонус может быть изменен рядом местных или системных неадренергических медиаторов. Главным кандидатом в качестве местных регуляторов кожного кровотока при холодовом стрессе является оксид азота – NO, мощный сосудорасширяющий медиатор [15]. Сосудорасширяющая роль NO в контроле кожного кровотока [21] привела к его изучению как стимула регуляции ВХВД. Показано, что сублингвальное введение глицерилтринитрата – донора оксида азота, не зависящего от эндотелия, повышало температуру пальцев ног и усиливало кровоток во время погружения стопы в холодную воду, а также ускоряло процесс согревания у людей, чувствительных к холоду [22]. Первичные данные свидетельствуют о том, что средние концентрации NO в выдыхаемом воздухе у юношей северо-западного региона достоверно выше ($23,7 \pm 1,29$ ppb), чем у северо-восточных жителей ($19,9 \pm 1,32$ ppb, $p < 0,05$) и средней полосы России ($17,9 \pm 1,6$ ppb, $p < 0,01$), что, по-нашему мнению, может обуславливать столь выраженные различия структурно-функциональной организации микроциркуляторного русла у жителей двух северных регионов.

Микроциркуляторная перфузия автономно регулируется на местном уровне и объясняется метаболической потребностью тканей [23]. Было высказано предположение, что появление расширенных капилляров обусловлено локальным ответом на тканевую гипоксию [24]. Это согласуется с результатами нашего исследования, в котором скорость потребления кислорода среди магаданцев ($292,2 \pm 4,68$ мл/мин) была значимо выше, чем у сверстников из Заполярья ($262,5 \pm 9,63$ мл/мин [$p < 0,01$]) и средней полосы России ($272,6 \pm 10,6$ [$p < 0,05$]). При этом стоит указать, что у мурманчан фактические величины основного обмена (килокалорий/сутки), хотя и незначительно, находились ниже должных величин (90% против 110% в выборке юношей Магадана и 100% у представителей средней полосы).

Полученные данные демонстрируют выраженные межпопуляционные различия в параметрах микроциркуляции, гемодинамики, вегетативной регуляции и метаболических показателей у жителей северо-восточных и северо-западных регионов России, что отражает формирование различных физиологических стратегий адаптации к хроническому холодовому воздействию. Известно, что хроническое воздействие холода может привести к трем типам физиологических адаптаций – привыканию, метаболическим адаптациям и теплоизоляционным адаптациям. Привыкание – это адаптация, наблюдаемая у многих организмов и характеризующаяся снижением реакции на повторяющиеся раздражители. Считается, что с точки зрения эволюции привы-

кание приносит пользу организму, позволяя экономить метаболические ресурсы [25]. Другие физиологические изменения, связанные с привыканием, включают притупление реакции артериального давления [26], что в наших исследованиях согласуется со значимо более низкими показателями ДАД лишь в выборке юношей северо-западного региона проживания. Согласно современным исследованиям, привыкание происходит в основном за счет центральных механизмов, но некоторые аспекты могут быть обусловлены также периферическими механизмами [25].

У жителей северо-восточного региона выявлены выраженные вазоконстрикторные перестройки, проявляющиеся повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением и склонностью к вазоконстрикции артериального отдела капиллярного русла, которые сочетаются с повышением уровня основного обмена. Данные изменения свидетельствуют о формировании изоляционно-метаболического типа физиологической адаптации к хроническому холодному воздействию.

Считается, что вследствие холодного воздействия появляются компенсаторно-приспособительные реакции, заключающиеся в усилении реактивности альфа-адренорецепторов к адреналину, из-за чего уменьшается кровенаполнение периферических сосудов тела и, таким образом, снижается отдача тепла организмом в неблагоприятных условиях [27]. Отмечается также возможность уменьшения количества коллагена кожи при ее охлаждении, что приводит к окклюзии капилляров на периферии, ограничивающих приток крови к охлаждаемому участку тела [28]. В связи с этим следует отметить наименьшую температуру контактной области эпонихия у юношей данной группы, хотя и без значимых различий в сравнении с представителями других регионов. При уменьшении объема крови последующие количественные (снижение плотности сосудов) и качественные (снижение кровотока) изменения приводят к неоднородности оксигенации и изменению способности к извлечению кислорода. Это частично компенсируется сохраненной ауторегуляцией и повышением скорости метаболизма (и в итоге внутриклеточной температуры) функциональных (нормальных) клеток по сравнению с поврежденными клетками в пределах той же ткани [29].

Анализ полученных данных указывает на формирование изоляционного типа акклиматизации у обследованных лиц Магадана. По мнению авторов [30], притупление реакции системного давления на холод, несмотря на выраженную кожную вазоконстрикцию, указывает на то, что система подкожной микроциркуляции лучше перфузирована после холодной акклиматизации. Данное положение находит подтверждения при анализе результатов газоваляза в состоянии покоя у юношей из Магадана, когда скорости потребления кислорода были значимо выше относительно сверстников других групп [31].

Заключение

У юношей Магадана выявлены выраженные вазоконстрикторные перестройки (повышенное общее периферическое сопротивление сосудов, минимальный диаметр венул, сочетающиеся с усилением основного обмена и парасимпатикотонией), что соответствует изоляционно-метаболическому типу адаптации. В отличие от этого у представителей северо-запада преобладали реакции привыкания: дилатация артериовенозного звена (максимальная длина капилляров, скорость кровотока, симпатикотония и повышенный уровень оксида азота), что предполагает ключевую роль NO-зависимой и холодной вазодилатаций. Группа представителей средней полосы России демонстрировала сбалансированные показатели микроциркуляции и вегетативной регуляции. Корреляционный анализ подтвердил, что вегетативная нервная система модулирует преимущественно скоростные характеристики кровотока, а не тонус микрососудов. Полученные данные указывают на формирование двух альтернативных адаптационных стратегий: изоляционно-метаболической, характерной для уроженцев Магадана, и стратегии на основе механизма привыкания у представителей Мурманска.

Ограничения исследования

В выборку включены только европеоиды мужского пола, что не позволяет в полной мере описать особенности жителей Севера.

Limitations of the study

The sample contains only male individuals of Caucasian ancestry, which does not allow for a comprehensive description of the characteristics of Northern populations.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – И.В. Аверьянова.
Сбор и обработка материала – С.И. Вдовенко.
Написание текста – С.И. Вдовенко, И.В. Аверьянова.
Редактирование – С.И. Вдовенко.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – I.V. Averyanova.
Collected the data and performed the analysis – S.I. Vdovenko.
Wrote the paper – S.I. Vdovenko, I.V. Averyanova.
Edited the manuscript – S.I. Vdovenko.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Гридин Л.А., Шишов А.А., Дворников М.В. Особенности адаптационных реакций человека в условиях Крайнего Севера. Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2014;4(253):4–6. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21473604> (получено 29.08.2025).
Gridin LA, Shishov AA, Dvornikov MV. Features adaptation reactions of human in Far North. Public Health and Life Environment – PH&LE. 2014;4(253):4–6 (In Russ.). Available

- from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21473604> (accessed 29.08.2025).
- Lal C, Leahy MJ. An updated review of methods and advancements in microvascular blood flow imaging. *Microcirculation*. 2016;23(5):345–63. DOI: 10.1111/micc.12284.
 - Castellani JW, Young AJ. Human physiological responses to cold exposure: acute responses and acclimatization to prolonged exposure. *Auton Neurosci*. 2016;196:63–74. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.02.009.
 - Young AJ, Lee DT. Aging and human cold tolerance. *Exp Aging Res*. 1997;23(1):45–67. DOI: 10.1080/03610739708254026.
 - Попкова В.А. Анализ изменения эндокринного профиля жителей города Архангельска в течение 20 лет. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;6:159. DOI: 10.17513/spno.29398.
Popkova VA. Analysis of change in the endocrine profile in residents of Arkhangelsk for 20 years. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;6:159 (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.29398.
 - Lambova SN. The role of capillaroscopy in rheumatology. 2008;16(1):17–27. *Rheumatology (Bulgaria)*. Available from: https://www.researchgate.net/publication/287264539_The_role_of_capillaroscopy_in_rheumatology (accessed 29.08.2025).
 - Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res*. 2012;84(1):86–93. DOI: 10.1016/j.mvr.2012.03.011.
 - Etehad Tavakol M, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlands-son BE. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated? *Biomed Res Int*. 2015;2015:974530. DOI: 10.1155/2015/974530.
 - Козлов В.И. Гистофизиология системы микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2003;2(3):79–85. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13074553> (получено 29.08.2025).
Kozlov VI. Histophysiology of microcirculation system. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2003;2(3):79–85 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13074553> (accessed 29.08.2025).
 - Pfeiffer A, Schatz H. Diabetic microvascular complications and growth factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995;103(I):7–14. DOI: 10.1055/s-0029-1211323.
 - Bollinger A, Fagrell B. *Clinical capillaroscopy – a guide to its use in clinical research and practice*. Toronto: Hogrefe & Huber Publ., 1990. 168 p.
 - Slovinski AP, Hajjar LA, Ince C. Microcirculation in cardiovascular diseases. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(12):3458–68. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.08.008.
 - Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(2):233–46. DOI: 10.1097/00004872-200502000-00001.
 - Cheng C, Daskalakis C, Falkner B. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2(2):79–88. DOI: 10.1177/1753944708089696.
 - Johnson JM, Kellogg DL Jr. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol*. 2010;109(4):1229–38. DOI: 10.1152/jappphysiol.00407.2010.
 - Daanen HA, van der Struijs NR. Resistance Index of Frostbite as a predictor of cold injury in arctic operations. *Aviat Space Environ Med*. 2005;76(12):1119–22. PMID: 16370261.
 - Flouris AD, Westwood DA, Mekjavic IB, Cheung SS. Effect of body temperature on cold induced vasodilation. *Eur J Appl Physiol*. 2008;104(3):491–9. DOI: 10.1007/s00421-008-0798-3.
 - Flouris AD, Cheung SS. On the origins of cold-induced vasodilation. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108(6):1281–2. DOI: 10.1007/s00421-009-1324-y.
 - Fox RH, Wyatt HT. Cold-induced vasodilatation in various areas of the body surface of man. *J Physiol*. 1962;162(2):289–97. DOI: 10.1113/jphysiol.1962.sp006933.
 - Speelman CR. Effect of ambient air temperature and of hand temperature on blood flow in hands. *Am J Physiol*. 1945;145:218–22. DOI: 10.1152/ajplegacy.1945.145.2.218.
 - Johnson JM, Minson CT, Kellogg DL Jr. Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation. *Compr Physiol*. 2014;4(1):33–89. DOI: 10.1002/cphy.c130015.
 - Hope K, Eglin C, Golden F, Tipton M. Sublingual glyceryl trinitrate and the peripheral thermal responses in normal and cold-sensitive individuals. *Microvasc Res*. 2014;91:84–9. DOI: 10.1016/j.mvr.2013.11.002.
 - Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation*. 2005;12(1):33–45. DOI: 10.1080/10739680590895028.
 - Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud’s phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3023–30. DOI: 10.1002/art.11310.
 - Yurkevicius BR, Alba BK, Seeley AD, Castellani JW. Human cold habituation: physiology, timeline, and modifiers. *Temperature (Austin)*. 2021;9(2):122–57. DOI: 10.1080/23328940.2021.1903145.
 - Mäkinen TM, Mäntysaari M, Pääkkönen T, Jokelainen J, Palinkas LA, Hassi J et al. Autonomic nervous function during whole-body cold exposure before and after cold acclimation. *Aviat Space Environ Med*. 2008;79(9):875–82. DOI: 10.3357/ASEM.2235.2008.
 - Медведев В.И., Косенков Н.И. Закономерности взаимодействия гормональных влияний и собственной активности клеток в процессе адаптации. *Физиология человека*. 1989;15(1):121–130. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32471620> (получено 30.08.2025).
Medvedev VI, Kosenkov NI. Interaction patterns between hormonal influences and intrinsic cellular activity during adaptation. *Human Physiology*. 1989;15(1):121–130 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32471620> (accessed 30.08.2025).
 - Zeveke AV, Efes ED, Polevaya SA. Integrative framework for activation of skin receptors: patterns of activity of mechanoreceptors versus “labeled lines”. *J Integr Neurosci*. 2013;12(1):47–56. DOI: 10.1142/S0219635213500052.
 - Oelkrug R, Goetze N, Exner C, Lee Y, Ganjam GK, Kutschke M et al. Brown fat in a protoendothermic mammal fuels eutherian

- evolution. Nat Commun. 2013;4:2140. DOI: 10.1038/ncomms3140.
30. *Muza SR, Young AJ, Bogart JE, Pandolf KB*. Respiratory and cardiovascular responses to cold stress following repeated cold water immersion. Undersea Biomed Res. 1988;15(3):165–78. PMID: 3388627.
31. *Вдовенко С.И., Аверьянова И.В.* Сравнительные особенности метаболизма и функции внешнего дыхания у юношей – постоянных жителей различных климатогеографических зон Северо-Востока России. Якутский медицинский журнал. 2019;2(66):28–31. DOI 10.25789/YMJ.2019.66.08.
- Vdovenko SI, Averyanova IV*. Comparative features of metabolism and functioning of the external respiration in young male residents of different climatic and geographical areas of Russian North-East. Yakut Medical Journal. 2019;2(66):28–31 (In Russ.). DOI 10.25789/YMJ.2019.66.08.

Информация об авторах

Сергей Игоревич Вдовенко – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний НИЦ «Арктика» ДВО РАН.

Инесса Владиславовна Аверьянова – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний НИЦ «Арктика» ДВО РАН.

Author information

Sergei I. Vdovenko – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory for Physiology of Extreme States, Scientific Research Center “Arktika”, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences.
<http://orcid.org/0000-0003-4761-5144>

Inessa V. Averyanova – Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Laboratory for Physiology of Extreme States, Scientific Research Center “Arktika”, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences.
<http://orcid.org/0000-0002-4511-6782>

Эффект Варбурга при предопухолевых и опухолевых заболеваниях эндометрия

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

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Резюме. Введение. Гиперплазия эндометрия является предраковым состоянием. Одна из ключевых ролей в онкотрансформации и росте опухолевых клеток отводится измененному гликолизу: в условиях онкогенеза клетки предпочитают переключиться с эффективного митохондриального дыхания на анаэробный гликолиз, который менее выгоден, но быстрее снабжает их необходимыми веществами. Данный феномен называется эффектом Варбурга. Его усиливают пируваткиназа М2 (PKM2) (ключевой фермент гликолитического пути) и фактор-1 α , индуцируемый гипоксией (HIF-1 α) (транскрипционный фактор гликолиза), способствуя росту опухоли. Тем не менее имеющиеся исследования, посвященные зависимости между петлей обратной связи PKM2/HIF-1 α и предраковым заболеванием, включая гиперплазию эндометрия, чрезвычайно малочисленны. Цель исследования – охарактеризовать состояние процесса гликолиза при гиперплазии и раке эндометрия на основе иммуногистохимического анализа реакции на PKM2/HIF-1 α в биоптатах эндометрия.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование с использованием методов гистологического, иммуногистохимического и статистического анализа. Выполнено сравнительное изучение особенностей реакции на PKM2 и HIF-1 α в биоптатах эндометрия у пациенток с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями слизистой оболочки матки.

Результаты. В ряду от гиперплазии эндометрия без атипии к гиперплазии эндометрия с атипией и аденокарциноме эндометрия статистически значимо увеличивается доля PKM2+ клеток: от 27,89% (15,67%; 32,43%) при гиперплазии эндометрия без атипии до 61,81% (45,55%; 71,21%) при гиперплазии эндометрия с атипией и 89,49% (76,46%; 93,23%) при аденокарциноме эндометрия. При этом данный тренд регистрировался за счет статистически значимого изменения доли иммунопозитивных клеток умеренной интенсивности окрашивания.

Заключение. Усиливающийся анаэробный гликолиз по мере прогрессирования заболевания от гиперплазии эндометрия без атипии к гиперплазии эндометрия с атипией и эндометриодной аденокарциноме – важный маркер изменения метаболизма в условиях малигнизации. Результаты данного исследования могут быть положены в основу разработки программного обеспечения для оценки риска онкотрансформации в условиях гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, эндометриодная карцинома, эффект Варбурга

Для корреспонденции: Александра Вадимовна Затворницкая. E-mail: monostyle@list.ru

Для цитирования: Затворницкая А.В., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Санникова Е.А. Эффект Варбурга при предопухолевых и опухолевых заболеваниях эндометрия. Клини. эксп. морфология. 2026;15(1):33–41. DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.33-41.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 28.10.2025. **Получена после рецензирования** 17.11.2025. **Принята в печать** 10.12.2025.

Warburg effect in precancerous and cancerous endometrial diseases

A.V. Zatvornitskaya, E.L. Kazachkov, E.A. Kazachkova, E.A. Sannikova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract. Introduction. Endometrial hyperplasia is a precancerous condition. Altered glycolysis plays a key role in malignant transformation and growth. Warburg effect is a phenomenon in which cells prefer anaerobic glycolysis to mitochondrial respiration, the former being less efficient but supplying cells with essential nutrients faster. Warburg effect is enhanced by pyruvate kinase M2 (PKM2) and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), thus promoting tumor growth. However, the available data on the association between the PKM2/HIF-1 α feedback loop and precancerous lesions, including endometrial hyperplasia, are extremely limited.

This study aimed to characterize glycolytic activity in endometrial hyperplasia and endometrial cancer based on immunohistochemical analysis of PKM2/HIF-1 α expression in endometrial biopsies.

Materials and methods. A retrospective, non-randomized study was conducted using histological, immunohistochemical, and statistical analyses to compare PKM2 and HIF-1 α expression in endometrial biopsies from patients with precancerous and malignant uterine mucosal lesions.

Results. Across the spectrum from endometrial hematopoiesis without atypia to endometrial hematopoiesis with atypia and endometrial adenocarcinoma, the proportion of PKM2+ cells increased significantly: from 27.89% (15.67%; 32.43%) in endometrial hematopoiesis without atypia to 61.81% (45.55%; 71.21%) in endometrial hematopoiesis with atypia, and 89.49% (76.46%; 93.23%) in endometrial adenocarcinoma. This trend was primarily driven by a statistically significant increase in the proportion of immunopositive cells with moderate staining intensity.

Conclusion. Increased anaerobic glycolysis is an important marker of metabolic changes during malignant transformation as the disease progresses from endometrial hematopoiesis without atypia to endometrial hematopoiesis with atypia and endometrioid adenocarcinoma. The results of this study may serve as a basis for the development of software to assess the risk of malignant transformation in endometrial hyperplasia.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrioid carcinoma, Warburg effect

Corresponding author: Aleksandra V. Zatvornitskaya. E-mail: monostyle@list.ru

For citation: Zatvornitskaya A.V., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A. Sannikova E.A. Warburg effect in precancerous and cancerous endometrial diseases. Clin. exp. morphology. 2026;15(1)33–41 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.33-41.

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

Received 28.10.2025. **Received in revised form** 17.11.2025. **Accepted** 10.12.2025.

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) характеризуется патологическими эндометриальными изменениями, проявляющимися нарушением пролиферации желез и сдвигом железисто-стромального соотношения в эндометрии [1]. ГЭ является предраковым состоянием. Одна из ключевых ролей в онкотрансформации и росте опухолевых клеток отводится измененному гликолизу. Раковые клетки переключаются с эффективного митохондриального дыхания на более быстрый анаэробный гликолиз. Данный вид гликолиза носит название эффекта Варбурга, он является неэффективным в отношении кислорода, сопровождается образованием большого количества лактата, но за счет скорости такой вид производства энергии поддерживает бурный рост опухолевых клеток. В этом случае превращение глюкозы в лактат происходит даже в анаэробных условиях, что имеет большое значение в росте и метастазировании раковых клеток за счет производства большого количества промежуточных продуктов метаболизма с кислой средой [2]. Пируваткиназа М2 (PKM2) является важным ферментом гликолитического пути, ее повышенная продукция была обнаружена при различных видах рака, включая карциному мочевого пузыря и печени. Увеличивая потребление клетками глюкозы и выработку лактата, PKM2 значительно способствует развитию и прогрессированию рака [3].

Фактор-1 α , индуцируемый гипоксией (HIF-1 α), является важным транскрипционным фактором гликолиза и, следовательно, способен потенцировать транскрипцию гена *pkm2*, в то время как PKM2 участвует в положительной обратной связи, которая способ-

ствует трансактивации HIF-1 α , тем самым усиливая реакцию клеток на гипоксию и/или активацию онкогенов [4]. Доступные данные литературы указывают на то, что HIF-1 α и PKM2 могут способствовать эффекту Варбурга и, таким образом, росту новообразования [5]. Однако современные исследования, посвященные взаимосвязи между уровнем реакции на PKM2 и HIF-1 α , с одной стороны, и развитием предраковых заболеваний, включая ГЭ, с последующей прогрессией новообразования, с другой стороны, малочисленны и противоречивы.

Цель исследования – охарактеризовать состояние процесса гликолиза при гиперплазии и раке эндометрия на основе иммуногистохимического анализа реакции на PKM2/HIF-1 α в биоптатах эндометрия.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, не являющееся рандомизированным, с использованием методов гистологического, иммуногистохимического (ИГХ) и статистического анализа. Работа выполнена на кафедре патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко Южно-Уральского государственного медицинского университета. Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации, и было одобрено этическим комитетом ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 09.09.2024).

Путем неконтролируемой квотной выборки ретроспективно были отобраны 120 пациенток и разделены на четыре группы. 1-ю группу составили 30

женщин, у которых при гистологическом исследовании верифицирована ГЭ без атипии. Во 2-ю группу вошли 30 пациенток с установленным гистологическим диагнозом «гиперплазия эндометрия с атипией» (ГЭА). 3-я группа включала 30 пациенток с эндометриодной аденокарциномой. 4-я группа состояла из 30 женщин, планирующих беременность, у которых структурные изменения эндометрия соответствовали ранней либо средней стадии фазы секреции менструального цикла.

Критерии включения: возраст женщин групп исследования – от 18 до 45 лет, наличие добровольного анонимного информированного согласия на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытых источниках, неиспользование гормональной терапии в течение последних 6 месяцев, включая комбинированные оральные контрацептивы. Критерии исключения: наличие аденомиоза, миомы матки, подлежащей хирургическому лечению, предраковых и опухолевых заболеваний другой локализации.

С помощью ротационного микротомы Meditome A 550 (Medite, Германия) готовили парафиновые срезы толщиной 5 мкм с последующей депарафинизацией и окрашиванием гематоксилином и эозином с целью обзорной микроскопии и верификации гистологического диагноза, включая степень дифференцировки эндометриодной карциномы [6]. Далее, используя автоматизированный алгоритм подсчета QuPath (США), на отсканированных микропрепаратах проводилось изучение железистых и стромальных структур эндометрия у пациенток из исследуемых групп [7].

ИГХ исследование выполнено с применением мышиных поликлональных антител к РКМ2 (LOT: WU08ZPNR0129, Elabscience, КНР, разведение ready to use) и HIF-1 α (Elabscience, КНР, разведение ready to use). Окрашивание проведено в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Ventana Benchmark xt (Ventana Medical Systems S.A., Франция). Критерием оценки реакции на указанные выше маркеры стала регистрация коричневого окрашивания в структурах ядерного и цитоплазматического компонентов клетки в железах и строме эндометрия. Электронные сканы микропрепаратов, полученные с помощью сканирующего микроскопа Panogamic 250 (3D Hitech, Венгрия), были использованы для автоматизированного подсчета клеток с иммунопозитивным окрашиванием [8, 9].

Для объективной оценки результатов иммуногистохимического анализа использовалась программа ImageJ с плагином ICH Profiler (НИН, США). Данная программа позволяет проводить разделение окрашенных структур гистопрепарата на цветовые каналы, заменять все оттенки коричневого окрашивания (цвет хромогена DAB) на псевдоцветные маски, проводить расчет процента позитивного и негативного окрашивания в кадре. В программе применяется градация ИГХ окрашивания на четыре категории: высокоинтенсивное, позитивное, малой интенсивности и негативное окрашивание [10].

Обработка статистических данных выполнена с использованием программы Statistica 13 (StatSoft, США). Количественные характеристики представлены в виде медианы с указанием первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей. Для их сравнения применяли критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением показателей через критерий Манна–Уитни. С учетом поправки Бонферони различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,037$ [11].

Результаты

Анализ результатов ИГХ исследования показал, что у пациенток с ГЭ без атипии (1-я группа) регистрировалась реакция на РКМ2 в цитоплазматическом компоненте клеток желез эндометрия и стромы (рис. 1 А). Доля иммунопозитивных клеток составила 27,89% (15,67%; 32,43%). При этом 0,07% клеток (0%; 1,2%) имело высокую интенсивность окрашивания, 5,49% (3,24%; 7,87%) – умеренную, а большая часть – 22,33% (15,4%; 26,23%) – низкую интенсивность окрашивания. 72,11% клеток (67,43%; 77,12%) было иммунонегативно в отношении РКМ2.

При анализе реакции на HIF-1 α абсолютное большинство образцов было иммунонегативно в отношении данного маркера, доля иммунонегативных клеток составила 78,47% (73,32%, 84,34%). Однако 21,53% клеток (18,6%, 25,43%) было иммунопозитивно, при этом в 0,08% отмечена реакция высокой интенсивности, в 0,63% – средней, в 20,82% – низкой интенсивности: регистрировалось слабое цитоплазматическое окрашивание исключительно клеток желез, а строма оставалась интактной (рис. 1 В).

По результатам ИГХ анализа образцов эндометрия пациенток 2-й группы (женщин с ГЭА) отмечена реакция на РКМ2 в 61,81% клеток (45,55%; 71,21%). При этом 4,64% клеток (2,3%; 7,8%) отличалось высокой интенсивностью окрашивания, 22,72% (16,56%; 27,57%) – умеренной, 34,45% (28,76%; 39,01%) – низкой. Реакция носила преимущественно цитоплазматический характер и наблюдалась прежде всего в glanduloцитах эндометриальных желез. Вместе с тем иммунопозитивную реакцию отмечали и в клетках стромы, при этом ИГХ окрашивание РКМ2 определялось и в ядрах, и в цитоплазме стромальных клеток (рис. 2 А, В). Всего иммунонегативными было 38,19% клеток (26,56%; 42,13%) желез и стромы.

Анализ реакции на HIF-1 α в биоптатах пациенток 2-й группы показал, что в 58,6% случаев (47,65% 63,23%) обнаруживалась реакция как в эпителиоцитах эндометриальных желез, так и в клетках стромы, причем и в ядерном, и в цитоплазматическом компартаментах клеточных элементов (рис. 3). При этом доля иммунопозитивных клеток с высокой интенсивностью окрашивания составляла 0,07% (0%; 5,44%), умеренной – 7,91% (4,34%; 11,2%), низкой – 50,62% (34,54%; 67,54%). В 41,4% клеток реакция на HIF-1 α не наблюдалась.

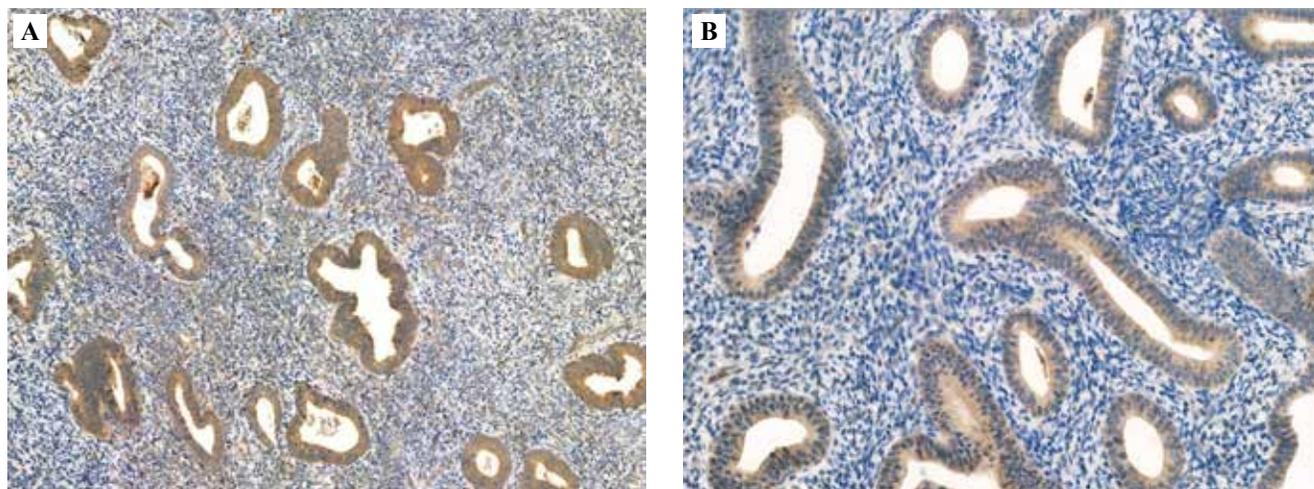


Рис. 1. Реакция на РКМ2 и HIF-1 α в образцах эндометрия пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии (1-я группа). Иммуногистохимический метод с антителами против РКМ2 (А), HIF-1 α (В), полимеразная тест-система. $\times 200$

Fig. 1. Reaction to PKM2 and HIF-1 α in endometrial samples from patients with hyperplasia without atypia (group 1). Immunohistochemistry with antibodies against PKM2 (A), HIF-1 α (B), and a polymerase test system. $\times 200$

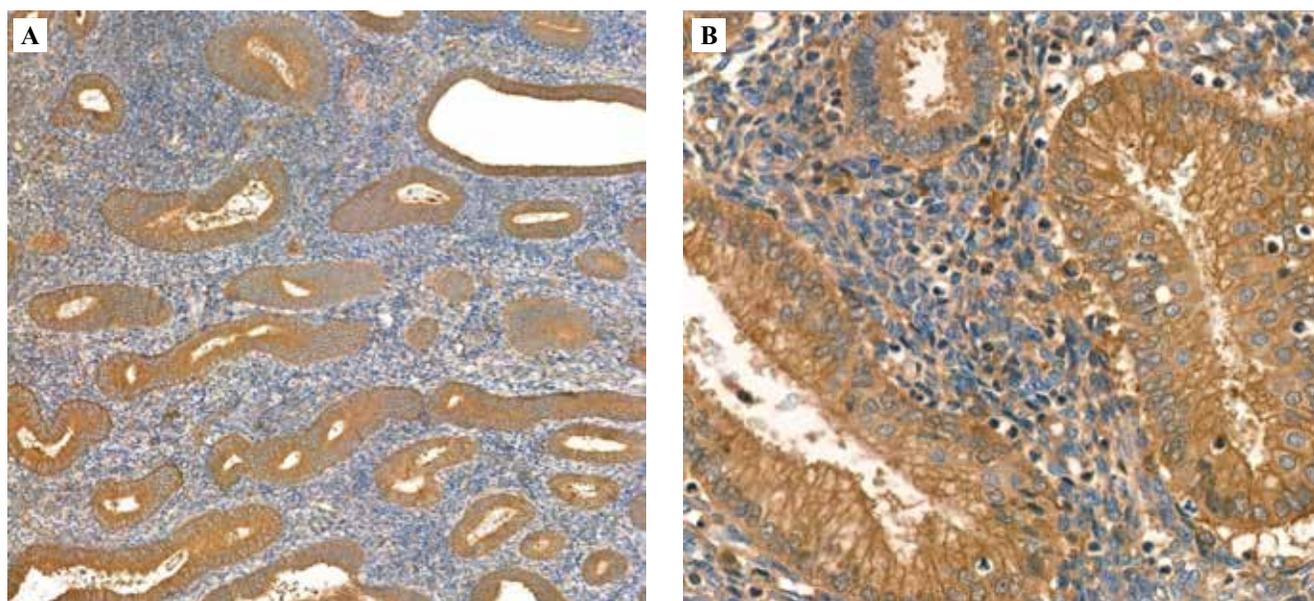


Рис. 2. Реакция на РКМ2 в образцах эндометрия пациенток с гиперплазией эндометрия с атипией (2-я группа). Иммуногистохимический метод с антителами против РКМ2, полимеразная тест-система. А – $\times 200$, В – $\times 400$

Fig. 2. Reaction to PKM2 in endometrial samples from patients with hyperplasia with atypia (group 2). Immunohistochemistry with anti-PKM2 antibodies, polymerase test system. А – $\times 200$, В – $\times 400$

При изучении реакции на РКМ2 в образцах слизистой оболочки матки у женщин с эндометриоидной аденокарциномой (3-я группа) лишь 10,51% клеток (7,65%; 13,23%) было верифицировано как иммунонегативные. В абсолютном большинстве случаев (89,49% [76,46%; 93,23%]) регистрировали диффузную реакцию маркера по всей площади биоптата (и в железах, и в строме): высокая интенсивность ИГХ окрашивания отмечена в 10,96% клеток (6,52%; 17,34%), умеренная – в 46,21% (34,54% 57,65%), низкая – в 32,32% (25,43%; 38,78%) (рис. 4).

По результатам ИГХ анализа образцов эндометрия пациенток 3-й группы в 15 случаях (50%) отмечена реакция на HIF-1 α преимущественно в цитоплазме glanduloцитов эндометриальных желез. Вместе с тем отмечалась иммунопозитивная реакция покровного эпителия и клеток стромы, причем в стромальном компоненте иммунопозитивная реакция прослеживалась как в ядрах, так и в цитоплазме. Стоит отметить, что в этих наблюдениях зачастую регистрировали эндометриоидную аденокарциному высокой степени дифференцировки (G1). Доля клеток с высокой степенью

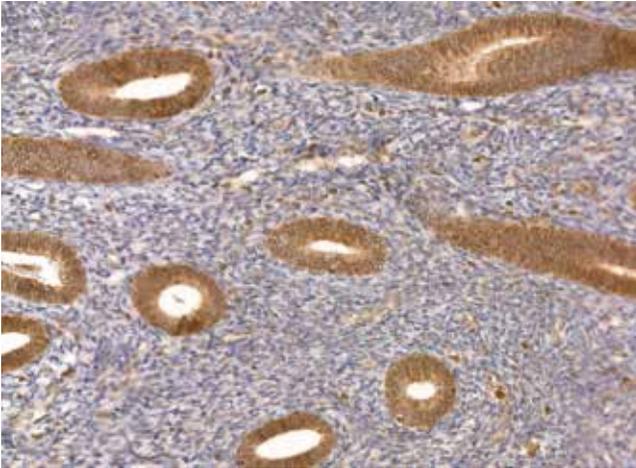


Рис. 3. Реакция на HIF-1α в образцах эндометрия пациенток с гиперплазией эндометрия с атипией (2-я группа). Иммуногистохимический метод с антителами против HIF-1α, полимерная тест-система. ×200
Fig. 3. Reaction to HIF-1α in endometrial samples from patients with hyperplasia with atypia (group 2). Immunohistochemistry with antibodies against HIF-1α, polymerase test system. ×200

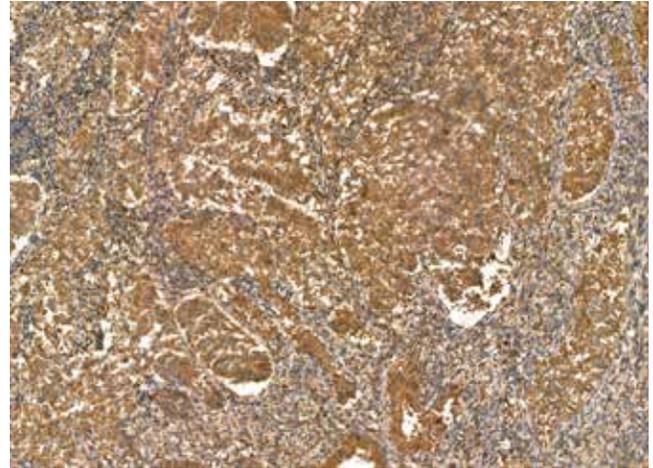


Рис. 4. Реакция на PKM2 в образцах эндометрия пациенток с эндометриоидной аденокарциномой (3-я группа). Иммуногистохимический метод с антителами против PKM2, полимерная тест-система. ×200
Fig. 4. Reaction to PKM2 in endometrial samples from patients with endometrioid adenocarcinoma (group 3). Immunohistochemistry with antibodies against PKM2, polymerase test system. ×200

интенсивности окрашивания составляла 0,38% (0%; 4,34%), умеренной – 4,64% (2,13%; 7,65%), низкой – 45,15% (38,12%; 60,12%) (рис. 5 А). При умеренной степени дифференцировки (G2) эндометриоидной аденокарциномы клетки опухоли и ее стромы были преимущественно иммунонегативны в отношении HIF-1α (97,25% [82,43%; 98,45%]) (рис. 5 В).

Анализируя результаты иммуногистохимического исследования тканевых биоптатов неизмененного

эндометрия у пациенток 4-й группы, мы обнаружили, что 100% образцов было иммунонегативно в отношении PKM2 (рис. 6 А). При анализе реакции на HIF-1α абсолютное большинство клеток нормального эндометрия (95,32% [87,65%; 98,99%]) было иммунонегативным в отношении данного маркера, в 4,68% от общего числа клеток (2,4%; 7,64%) регистрировалась слабая цитоплазматическая реакция эпителия (рис. 6 В).

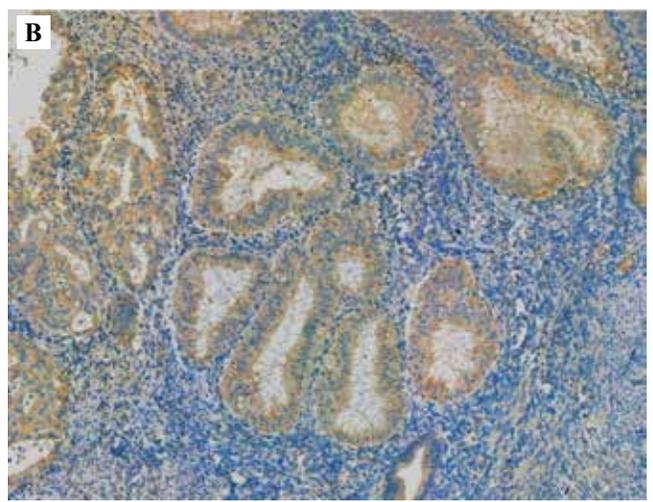


Рис. 5. Реакция на HIF-1α в биоптатах эндометрия пациенток с эндометриоидной аденокарциномой высокой степени дифференцировки (А) и умеренной степени дифференцировки (В) (3-я группа). Иммуногистохимический метод с антителами против HIF-1α, полимерная тест-система, ×200
Fig. 5. Reaction to HIF-1α in endometrial samples from patients with grade 3 (A) and grade 2 (B) endometrioid adenocarcinoma (group 3). Immunohistochemistry with anti-HIF-1α antibodies, polymerase test system, ×200

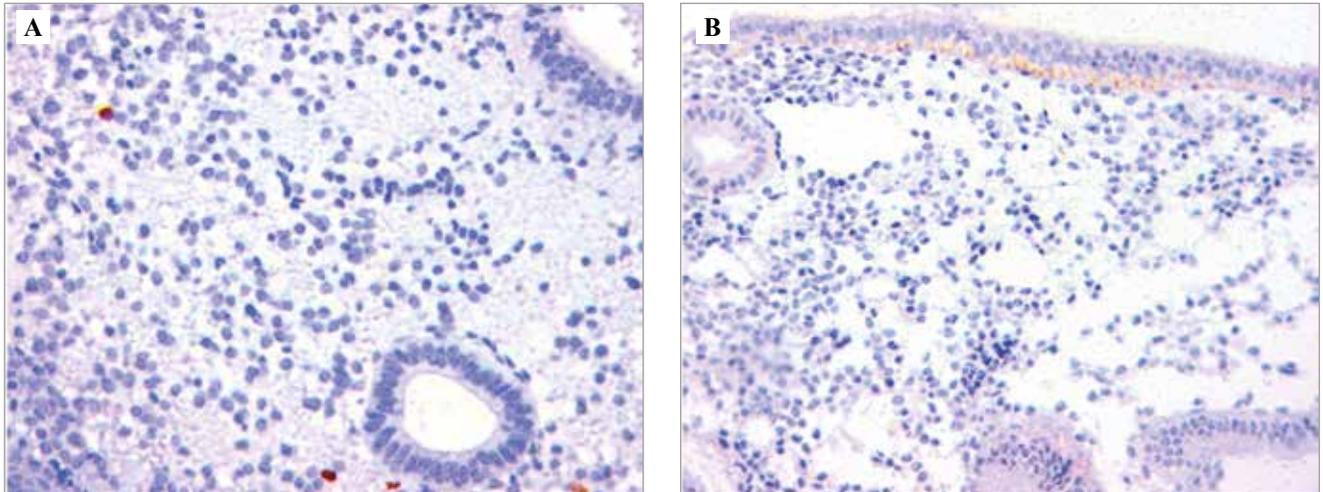


Рис. 6. Реакция на РКМ2 и HIF-1 α в образцах эндометрия пациенток с нормальным эндометрием (4-я группа). Иммуногистохимический метод с антителами против РКМ2 (А), HIF-1 α (В), полимеразная тест-система. А – $\times 400$, В – $\times 200$

Fig. 6. Reaction to PKM2 and HIF-1 α in endometrial samples from patients with normal endometrium (group 4). Immunohistochemistry with antibodies against PKM2 and HIF-1 α , polymerase test system. A – $\times 400$, B – $\times 200$

Таблица | Table

Данные сопоставительного иммуногистохимического исследования показателей реакции на РКМ2 и HIF-1 α в образцах слизистой оболочки матки* | Comparative immunohistochemical data on the reaction rates to PKM2 and HIF-1 α in uterine mucosa samples*

ИГХ-маркер IHC marker	1-я группа Group 1 (%)	2-я группа Group 2 (%)	3-я группа Group 3 (%)	4-я группа Group 4 (%)
	n (Q1; Q3) p	n (Q; Q3) p	n (Q1; Q3) p	n (Q1; Q3) p
РКМ2, доля иммунопозитивных клеток PKM2, proportion of immunopositive cells	27,89% (15,67%; 32,43%) $p_{I,II}=0,03$ $p_{I,III}=0,02$ $p_{I,IV}=0,03$	61,81% (45,55%; 71,21%) $p_{II,III}=0,03$ $p_{II,IV}=0,03$	89,49% (76,46%; 93,23%) $p_{III,IV}=0,02$	0%
HIF-1 α , доля иммунопозитивных клеток HIF-1 α , proportion of immunopositive cells	21,53% (18,6%; 25,43%) $p_{I,II}=0,03$ $p_{I,III(G1)}=0,03$ $p_{I,III(G2)}=0,03$ $p_{I,IV}=0,03$	58,6% (47,65%; 63,23%) $p_{II,III(G1)}>0,05$ $p_{II,III(G2)}=0,02$ $p_{II,IV}=0,02$	G1: 50,17% (43,28%; 58,21%) $p_{III(G1),IV}=0,02$ G2: 2,75% (0%; 5,65%) $p_{III(G2),IV}>0,05$	4,68% (2,4%; 7,64%)

* Попарное сравнение количественных величин в формате Me (Q1; Q3), с использованием критерия Манна–Уитни. Различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ | * Pairwise comparison presented as median (Q1; Q3) and performed using the Mann–Whitney test. Differences are statistically significant at $p \leq 0,05$

В таблице представлены результаты сопоставительного иммуногистохимического анализа биоптатов эндометрия пациенток групп исследования в отношении маркеров РКМ2 и HIF-1 α .

Таким образом, результаты иммуногистохимического анализа показали, что в ряду от ГЭ без атипии к ГЭА и аденокарциноме эндометрия статистически значимо

увеличивается доля иммунопозитивных клеток в отношении РКМ2: от 27,89% (15,67%; 32,43%) при ГЭ без атипии до 61,81% (45,55%; 71,21%) при ГЭ с атипией и 89,49% (76,46%; 93,23%) при аденокарциноме эндометрия. При этом данный тренд регистрировался за счет статистически значимого изменения доли иммунопозитивных клеток умеренной интенсивности окрашивания.

Обсуждение

Эффект Варбурга, характеризующийся преимущественным преобразованием глюкозы в лактат, даже в присутствии кислорода и функциональных митохондрий, является признанным метаболическим критерием злокачественных клеток [12, 13]. Раковые клетки переключаются с эффективного митохондриального дыхания на более быстрый анаэробный гликолиз. Он сопровождается образованием большого количества побочных метаболитов, в том числе лактата, но за счет скорости такой вид производства энергии поддерживает бурный рост опухолевых клеток. Повышенные уровни лактата и кислый pH в микроокружении, возникающие в результате гликолиза, способствуют прогрессированию опухоли и иммуносупрессии посредством множества механизмов [14]. Так, показан вклад измененного гликолиза при раке легких [15], кишечника [16], молочной железы [17]. Однако данных об изменении гликолиза на примере реакции на РКМ2 и HIF-1 α в биоптатах эндометрия при предраковых и раковых заболеваниях слизистой оболочки матки в доступной литературе встретить не удалось.

Изоформа пируваткиназы РКМ2, активный участник процессов гликолиза, может регистрироваться в нормальных клетках легких, жировых клетках, сетчатке, эмбриональных стволовых клетках [18]. Тем не менее при нормальной дифференцировке тканей РКМ2 постепенно исчезает. Во время канцерогенеза РКМ2 превращается в свою димерную форму в раковых клетках, что увеличивает поглощение глюкозы и способствует накоплению гликолитических промежуточных продуктов, важных для анаболических процессов, таких как синтез нуклеиновых кислот, аминокислот и липидов [16, 18, 19]. На нашем материале уже само обнаружение иммунопозитивных клеток с РКМ2 при патологии эндометрия у пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп по сравнению с женщинами с нормальным эндометрием свидетельствует в пользу появления специфического для рака аэробного гликолиза.

Статистически значимое увеличение количества иммунопозитивных клеток в ряду от ГЭ без атипии к ГЭА и аденокарциноме эндометрия указывает на активизацию РКМ2 в ходе злокачественной трансформации эндометриальных клеток. Это позволяет клеткам быстро получать энергию для пролиферации, миграции и вторжения путем преобразования глюкозы в лактат даже при избытке кислорода, что удовлетворяет биосинтетические потребности элементов новообразования.

Кислород необходим для нормальной жизнеспособности и функционирования эукариотических клеток [20]. При гипоксии активируется сигнальный путь, преимущественно управляемый стабилизацией индуцируемых гипоксией факторов, главным образом транскрипционного фактора HIF-1 α , который запускает программу, регулируемую экспрессию многочисленных генов, участвующих в метаболических процессах,

включая гликолиз, ангиогенез, нормализацию pH и заживление ран [21]. При солидных опухолях малоконтролируемое размножение раковых клеток и дезорганизованный рост кровеносных сосудов создают области с низким напряжением кислорода, которые ограничивают поступление питательных веществ и оксигенацию тканей. Усиленная реакция на HIF-1 α при различных злокачественных новообразованиях стимулирует рост, инвазию и метастазирование опухоли [22].

По результатам нашей работы, при ГЭ без атипии иммунопозитивных клеток в отношении HIF-1 α статистически значимо меньше (21,53% [18,6%, 25,43%]) по сравнению с ГЭА (58,6% [47,65% 63,23%], $p=0,03$) (таблица), прежде всего за счет изменения доли иммунопозитивных клеток с низкой интенсивностью окрашивания. Наши результаты согласуются с данными литературы: повышенная регуляция HIF-1 α приводит к нарушению дифференцировки клеток эндометрия, усилению пролиферации и появлению клеточной атипии [23].

Иная ситуация наблюдается при анализе реакции на HIF-1 α в условиях эндометриоидной аденокарциномы. Как следует из таблицы, в биоптатах эндометриоидной аденокарциномы высокой степени дифференцировки (G1) наблюдается прогнозируемая статистически значимая более высокая реакция на указанный маркер (50,17% [43,28%; 58,21%]) в сравнении с аналогичной реакцией у пациенток с ГЭ без атипии (21,53% [18,6%, 25,43%], $p=0,03$). Вместе с тем при эндометриоидной аденокарциноме умеренной степени дифференцировки (G2) доля иммунопозитивных клеток составляет лишь 2,75% (0%; 5,65%), в остальных случаях клетки железисто- и стромального компартментов эндометрия иммунонегативны.

Появляется все больше доказательств того, что раковые клетки способны адаптировать свой энергетический метаболизм для выживания в условиях гипоксии не только за счет HIF-1 α . Такие изменения включают аллостерическую регуляцию гликолитических ферментов, активацию переносчиков глюкозы и задействование других метаболических путей, таких как креатин, глутамин и липидный обмен [24]. Возможно, что по мере прогрессирования опухолевого процесса клетки адаптируются к гипоксии и используют для выживания не только HIF-1 α , что обуславливает выявленное нами статистически значимое снижение реакции на HIF-1 α при умеренной степени дифференцировки аденокарциномы эндометрия по сравнению с высокой степенью дифференцировки опухоли.

Заключение

Проведенное иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки матки, зарегистрировавшее изменение реакции на РКМ2 и HIF-1 α в условиях гиперплазии и рака эндометрия, убедительно демонстрирует усиление эффекта Варбурга по мере прогрессирования заболевания от гиперплазии эндо-

метрия без атипии к гиперплазии эндометрия с атипией и эндометриоидной аденокарциноме. Усиливающийся анаэробный гликолиз в этом случае – важный маркер изменения метаболизма в условиях развития опухолевого процесса. Результаты данного исследования могут быть положены в основу разработки программного обеспечения для оценки риска онкотрансформации клеток эндометрия. Они определяют вектор дальнейшего поиска решения проблемы прогнозирования малигнизации эндометриальных клеток – изучение эпигенетических особенностей при патологии эндометрия, включая анализ микро-РНК. Кроме того, изменение эффекта Варбурга, в частности реакции на РКМ2, делает целесообразным изучение применения препаратов бигуанидов в терапии гиперплазии эндометрия в качестве профилактики развития эндометриоидной аденокарциномы.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Е.Л. Казачков,

Э.А. Казачкова, А.В. Затворницкая.

Сбор и обработка материала – Е.Л. Казачков, А.В. Затворницкая, Е.А. Санникова.

Написание текста – А.В. Затворницкая.

Редактирование – Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – E.L. Kazachkov, E.A. Kazachkova, A.V. Zatzvornitskaya.

Collected the data and performed the analysis – E.L. Kazachkov, A.V. Zatzvornitskaya, E.A. Sannikova.

Wrote the paper – A.V. Zatzvornitskaya.

Edited the manuscript – E.L. Kazachkov, E.A. Kazachkova.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Чурносов В.И., Пономаренко И.В., Пономаренко М.С., Чурносов М.И. Этиология, патогенез, факторы риска гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2025;6:20–27. DOI 10.18565/aig.2025.26.
Churnosov VI, Ponomarenko IV, Ponomarenko MS, Churnosov MI. Etiology, pathogenesis, and risk factors of endometrial hyperplasia. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2025;6:20–27 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2025.26.
2. Alberghina L. The Warburg effect explained: integration of enhanced glycolysis with heterogeneous mitochondria to promote cancer cell proliferation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15787. DOI: 10.3390/ijms242115787.
3. Zhu S, Guo Y, Zhang X, Liu H, Yin M, Chen X et al. Pyruvate kinase M2 (PKM2) in cancer and cancer therapeutics. *Cancer Lett*. 2021;503:240–8. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.11.018.
4. Elzakra N, Kim Y. HIF-1 α metabolic pathways in human cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1280:243–60. DOI: 10.1007/978-3-030-51652-9_17.
5. Марусова Т.А., Игомми М.В. Метаболизм глюкозы раковых клеток как мишень в противоопухолевой терапии. *Цитология*. 2020;62(11):773–781. DOI: 10.31857/S0041377120110061.
Marusova TA, Igotti MV. Glucose metabolism of cancer cells as a target in antitumor therapy. *Tsitologiya = Cytology*. 2020;62(11):773–781 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0041377120110061.
6. Богданов Л.А., Кутихин А.Г. Оптимизация окрашивания элементов системы кровообращения и гепатолиенальной системы гематоксилином и эозином. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):70–77. DOI: 10.23946/25000764-2019-4-4-70-7.
Bogdanov LA, Kutikhin AG. Optimization of hematoxylin and eosin staining of heart, blood vessels, liver, and spleen. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):70–77 (In Russ.). DOI: 10.23946/25000764-2019-4-4-70-77.
7. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):16878. DOI: 10.1038/s41598-017-17204-5.
8. Humphries MP, Maxwell P, Salto-Tellez M. QuPath: The global impact of an open source digital pathology system. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:852–9. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.01.022.
9. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottage A, Bosse T et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116.
10. Schroeder AB, Dobson ETA, Rueden CT, Tomancak P, Jug F, Eliceiri KW. The ImageJ ecosystem: open-source software for image visualization, processing, and analysis. *Protein Sci*. 2021;30(1):234–49. DOI: 10.1002/pro.3993.
11. Герасимов А.Н., Морозова Н.И. Параметрические и непараметрические методы в медицинской статистике. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015;14(5):6–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12.
Gerasimov AN, Morozova NI. Parametric and nonparametric methods in medical statistics. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2015;14(5):6–12 (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12.
12. Менчиков Л.Г., Шестов А.А., Попов А.В. Новый взгляд на эффект Варбурга: слияние классической биохимии и органической химии. Современное состояние и перспективы. *Успехи биологической химии*. 2023;63:3–40. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50240714> (получено 20.10.2025).
Menchikov LG, Shestov AA, Popov AV. A new look at the Warburg effect: the fusion of classical biochemistry and organic chemistry. Current state and prospects. *Uspekhi Biologicheskoi Khimii = Advances in Biological Chemistry*. 2023;63:3–40 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50240714> (accessed 20.10.2025).
13. Gravenmier CA, Siddique M, Gatenby RA. Adaptation to stochastic temporal variations in intratumoral blood flow: the Warburg effect as a bet hedging strategy. *Bull Math Biol*. 2018;80(5):954–70. DOI: 10.1007/s11538-017-0261-x.

14. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Солопова А.Г., Хизроева Д.Х., Якубова Ф.Э., Оруджова Э.А. и др. Роль микроокружения в росте и распространении опухоли. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2024;18(1):96–111. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489.
Bitsadze VO, Slukhanchuk EV, Solopova AG, Khizroeva JK, Yakubova FE, Orudzhova EA et al. The role of the microenvironment in tumor growth and spreading. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):96–111 (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489.
15. Cai H, Zhang F, Xu F, Yang C. Metabolic reprogramming and therapeutic targeting in non-small cell lung cancer: emerging insights beyond the Warburg effect. *Front Oncol*. 2025;15:1564226. DOI: 10.3389/fonc.2025.1564226.
16. Zhong X, He X, Wang Y, Hu Z, Huang H, Zhao S et al. Warburg effect in colorectal cancer: the emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):160. DOI: 10.1186/s13045-022-01358-5.
17. Liu S, Li Y, Yuan M, Song Q, Liu M. Correlation between the Warburg effect and progression of triple-negative breast cancer. *Front Oncol*. 2023;12:1060495. DOI: 10.3389/fonc.2022.1060495.
18. Liu C, Liu C, Fu R. Research progress on the role of PKM2 in the immune response. *Front Immunol*. 2022;13:936967. DOI: 10.3389/fimmu.2022.936967.
19. Zahra K, Dey T, Ashish, Mishra SP, Pandey U. Pyruvate kinase M2 and cancer: the role of PKM2 in promoting tumorigenesis. *Front Oncol*. 2020;10:159. DOI: 10.3389/fonc.2020.00159.
20. Laird M, Ku JC, Raiten J, Sriram S, Moore M, Li Y. Mitochondrial metabolism regulation and epigenetics in hypoxia. *Front Physiol*. 2024;15:1393232. DOI: 10.3389/fphys.2024.1393232.
21. Pan SY, Chiang WC, Chen YM. The journey from erythropoietin to 2019 Nobel Prize: focus on hypoxia-inducible factors in the kidney. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(1 Pt. 1):60–7. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.06.006.
22. Telarovic I, Wenger RH, Pruschy M. Interfering with tumor hypoxia for radiotherapy optimization. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):197. DOI: 10.1186/s13046-021-02000-x.
23. Ванько Л.В., Короткова Т.Д., Кречетова Л.В. Роль индуцируемого гипоксией фактора-1 α и трансформирующего ростового фактора- β 1 в развитии оксидативного и иммунного дисбаланса при эндометриозе. *Акушерство и гинекология*. 2019;6:14–22. DOI: 10.18565/aig.2019.6.14-22.
Vanko LV, Korotkova TD, Krechetova LV. Role of hypoxia-inducible factor-1 α and transforming growth factor- β 1 in the development of oxidative and immune imbalance in endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;6:14–22 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.6.14-22.
24. Huang M, Yang L, Peng X, Wei S, Fan Q, Yang S et al. Autonomous glucose metabolic reprogramming of tumour cells under hypoxia: opportunities for targeted therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020;39(1):185. DOI: 10.1186/s13046-020-01698-5.

Информация об авторах

Александра Вадимовна Затворницкая – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ЮУГМУ.

Евгений Леонидович Казачков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ЮУГМУ.

Элла Алексеевна Казачкова – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ЮУГМУ.

Екатерина Александровна Санникова – студентка 5-го курса педиатрического факультета ЮУГМУ.

Author information

Aleksandra V. Zatvornitskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, V.L. Kovalenko Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>

Evgeniy L. Kazachkov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the V.L. Kovalenko Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>

Ella A. Kazachkova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>

Ekaterina A. Sannikova – 5th-year Student, Faculty of Pediatrics, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0009-0003-4223-434X>

Морфологические эквиваленты гемодинамических нарушений в периферическом нерве после высокоэнергетического повреждения

Н.С. Гладышев¹, Р.В. Деев¹, И.Е. Онницев², П.А. Захаров³,
А.А. Овчинникова³, М.Г. Далгатоев¹, А.С. Бучака¹, Е.В. Пресняков¹,
Д.С. Ларина², Ш.Х. Гизатуллин², И.Н. Трегубова², Е.В. Шестов²,
Б.Б. Родивилов², Л.К. Брижань²

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

² ФГБУ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко Минобороны России, Москва, Россия

³ Медицинский университет имени академика Б.В. Петровского ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Резюме. *Введение.* В связи с высокой частотой неврологических осложнений после минно-взрывных ранений (самых частых в условиях современных военных конфликтов) целью исследования стало изучение морфофункциональных изменений кровеносных сосудов центрального фрагмента периферического нерва на разных сроках после минно-взрывного отрыва части сегмента конечности.

Материалы и методы. Исследованы фрагменты большеберцовых нервов (n=50) через 1–30 суток после минно-взрывного ранения. Применены гистологические, гистохимические (орсеин) и иммуногистохимические методы (антитела к CD31, α -SMA, Ki-67). Морфометрия выполнена в трех зонах центрального фрагмента периферического нерва: А – 1–2 см от уровня отрыва, Б – 5–7 см, В – 8–30 см (в пределах ампутированного сегмента конечности). Рассчитаны перфузионные индексы Вагенворта и Керногана. Для статистической обработки использованы критерий Краскела–Уоллиса и смешанные линейные модели.

Результаты. Через 1–2 суток после ранения обнаружены кровоизлияния, травматический отек, множественные фибриновые и гиалиновые тромбы, воздушные, жировые и тканевые эмболы, а также мозаичный спазм артериол. На 3–7-е сутки определяется пик вазодилатации: средний диаметр просвета артериол увеличивается приблизительно в 2 раза ($p < 0,001$), индексы Вагенворта и Керногана снижаются на $25,9 \pm 4,3$ и $1,46 \pm 0,31$, соответственно ($p < 0,001$). В интервале 8–30 суток во всех компартаментах нерва формируются многочисленные CD31+ тонкостенные сосуды грануляционной ткани; к 13-м суткам перфузионные показатели увеличиваются при сохраняющемся расширении просвета, к 30-м суткам значения индексов приближаются к исходным значениям на фоне утолщения внутренней и средней оболочки.

Заключение. После минно-взрывного ранения ввиду местных и системных факторов формируется трехфазный сосудистый ответ: спазм сосудов нерва, последующая вазодилатация, соответствующая торпидной фазе травматического шока, и отсроченное снижение перфузии, сочетанное с очаговым неоангиогенезом и реорганизацией грануляционной ткани.

Ключевые слова: минно-взрывная травма, периферический нерв, *vasa nervorum*, индекс Вагенворта, индекс Керногана

Для корреспонденции: Никита Сергеевич Гладышев. E-mail: krinege@mail.ru

Для цитирования: Гладышев Н.С., Деев Р.В., Онницев И.Е., Захаров П.А., Овчинникова А.А., Далгатоев М.Г., Бучака А.С., Пресняков Е.В., Ларина Д.С., Гизатуллин Ш.Х., Трегубова И.Н., Шестов Е.В., Родивилов Б.Б., Брижань Л.К. Морфологические эквиваленты гемодинамических нарушений в периферическом нерве после высокоэнергетического повреждения. Клини. эксп. морфология. 2026;15(1):42–51. DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.42-51.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНИЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (№ FURG-2026-0035).

Статья поступила 22.10.2025. Получена после рецензирования 24.11.2025. Принята в печать 10.12.2025.

Morphological correlates of hemodynamic changes in peripheral nerves after high-energy injury

N.S. Gladyshev¹, R.V. Deev¹, I.E. Onnincev², P.A. Zakharov³,
A.A. Ovchinnikova³, M.G. Dalgatov¹, A.S. Buchaka¹, E.V. Presnyakov¹,
D.S. Larina², Sh.Kh. Gizatullin², I.N. Tregubova², E.V. Shestov²,
B.B. Rodivilov², L.K. Brizhan²

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

²N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

³Petrovsky Medical University, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Given the high frequency of neurological complications after mine-blast injuries, the most common trauma in contemporary armed conflicts, we aimed to characterize the time-dependent morphological and functional changes in the blood vessels of the central segment of a peripheral nerve following traumatic limb amputation caused by mine-blast injury.

Materials and methods. We examined 50 segments of tibial nerves obtained on days 1–30 after mine-blast injury using histology, histochemistry (orcein), and immunohistochemistry (antibodies to CD31, α -SMA, and Ki-67). Morphometry was performed in three zones of the central nerve fragment: A, 1–2 cm from the amputation level; B, 5–7 cm; and C, 8–30 cm (within the same segment). Wagenvoort and Kernohan perfusion indices were calculated. Statistical analysis employed the Kruskal–Wallis test and linear mixed-effects models.

Results. On days 1–2, we observed hemorrhages, traumatic edema, multiple fibrinous and hyaline thrombi, air/fat/tissue emboli, and a patchy arteriolar spasm. A peak of vasodilation was detected on days 3–7: the mean arteriolar luminal diameter approximately doubled ($p < 0.001$), while the Wagenvoort and Kernohan indices decreased by 25.9 ± 4.3 and 1.46 ± 0.31 , respectively ($p < 0.001$). Between days 8 and 30, numerous CD31+ thin-walled vessels of granulation tissue formed across all nerve compartments; by day 13, perfusion metrics increased despite persistent luminal dilatation; and by day 30, they approached baseline values against the background of tunica intima and tunica media thickening.

Conclusion. Following mine-blast injury, a triphasic vascular response is mediated by both local and systemic factors: initial spasm of the vasa nervorum, subsequent vasodilation corresponding to the hypodynamic (torpid) phase of traumatic shock, and delayed perfusion decline accompanied by focal neoangiogenesis and reorganization of granulation tissue.

Keywords: mine-blast injury, peripheral nerve, vasa nervorum, Wagenvoort index, Kernohan index

Corresponding author: Nikita S. Gladyshev. E-mail: krinege@mail.ru

For citation: Gladyshev N.S., Deev R.V., Onnincev I.E., Zakharov P.A., Ovchinnikova A.A., Dalgatov M.G., Buchaka A.S., Presnyakov E.V., Larina D.S., Gizatullin Sh.Kh., Tregubova I.N., Shestov E.V., Rodivilov B.B., Brizhan L.K. Morphological correlates of hemodynamic changes in peripheral nerves after high-energy injury. Clin. exp. morphology. 2026;15(1):42–51 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.42-51.

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. FURG-2026-0035).

Received 22.10.2025. Received in revised form 24.11.2025. Accepted 10.12.2025.

Введение

Последние десятилетия в военных конфликтах отмечается увеличение удельной доли применения боеприпасов минно-взрывного действия [1, 2]. Минно-взрывные ранения (МВР) характеризуются особой комбинацией повреждающих факторов, включающих газопылевой поток, разрушающий (отрывающий) ткани, и ударную волну, силы которой распространяются вдоль конечности из-за ее проводящей способности. Это приводит в том числе к повреждению периферических нервов (ПН) проксимальнее уровня ее отрыва [3, 4]. Тяжесть таких повреждений обуславливает значительные медико-социальные последствия как в ранние, так и в отдаленные сроки после травмы [5, 6].

Патогистологическая характеристика изменений в периферическом нерве после огнестрельного ранения была детально описана более 70 лет назад в работах Б.С. Дойникова. Он исследовал изменения, протекающие в проксимальном (центральном) фрагменте ПН, то есть выше уровня повреждения, и выделил среди них ретроградную дегенерацию с последующим ретроградным перерождением [7]. При минно-взрывных ранениях отмечено формирование грануляционной ткани в ПН на расстоянии от границы отрыва части сегмента конечности [8]. Одной из причин ее формирования может являться не только контузионно-коммоционное повреждение, вызванное распространением ударной волны по сегменту конечности, но и нарушение перфу-

зии в компартментах ПН, где проходят основные ветви сосудов нерва (*vasa nervorum*).

Так, по данным Э.А. Нечаева и соавт., в мягких тканях смежных сегментов конечности после МВР развиваются циркуляторные расстройства, проявляющиеся пропитыванием кровью основного сосудисто-нервного пучка, нарушением артериального тонуса и снижением дренажной функции емкостных сосудов, что обуславливает стойкие нарушения макро- и микроциркуляции подфасциальных тканей [3]. К местным изменениям, развивающимся в ответ на факторы взрыва, присоединяются системные эффекты травматической болезни в связи с развитием травматического шока.

Вместе с тем подробная патоморфологическая характеристика *vasa nervorum* ПН на разных сроках после минно-взрывных ранений в литературе не представлена.

Цель исследования – охарактеризовать морфофункциональные изменения кровеносных сосудов центрального фрагмента периферического нерва в разные сроки после минно-взрывного отрыва части сегмента конечности.

Материалы и методы

Материал для исследования получен в рамках соглашения о научном сотрудничестве с Главным военным клиническим госпиталем имени академика Н.Н. Бурденко с подписанием пациентами информированного добровольного согласия. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНЦХ имени академика Б.В. Петровского (протокол № 8 от 04.10.2024).

Фрагменты большеберцовых нервов (*nervi tibiales*) взяты из ампутированного материала при первичной и вторичной хирургической обработке (ПХО, ВХО), выполненных в связи с МВР с отрывом части сегментов конечностей.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 65 лет, наличие травмы, сопровождающейся полным или частичным отрывом сегмента конечности, проведение ампутации в рамках ПХО (от 1 до 6 см от линии отрыва; n=25) или ВХО (до 30 см от линии отрыва; n=25).

Критерии невключения: наличие у пациентов системных заболеваний (сахарный диабет и другие), инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С) и злокачественных новообразований.

В исследование вошли 50 пациентов, средний возраст которых составил 33,6 года (95% доверительный интервал: 32,9–34,3). Всего изучено 98 фрагментов большеберцовых нервов, взятых из следующих зон: А – часть, прилегающая к полному анатомическому дефекту нерва (n=23; 1–2 см от уровня отрыва); Б – зона реактивной гиперемии (n=25; 5–7 см); В – зона минимальных макроскопических изменений (n=50; 8–30 см) [8]. Материал относился к раннему посттравматическому периоду (травматический шок, эректильная фаза, 1–2-е сутки, n=25) и отсроченному периоду

(травматический шок, торпидная фаза и последующий период травматической болезни, больше 2 суток, n=25). Фрагменты нервов фиксировали в 10% забуференном формалине, гистологическую проводку выполняли по стандартному протоколу с использованием минерального масла. Изготавливали парафиновые срезы толщиной 2 мкм.

Гистологические и гистохимические исследования. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, орсеином.

Иммуногистохимическое исследование. Применяли антитела к CD31 (JC70, Cell Marque, США) в разведении 1:50, антитела к Ki-67 (MM1, Leica Biosystems, Великобритания), антитела к гладкомышечному актину (α -SMA) (1A4, Dako, Дания) в разведении 1:150.

Морфометрическое исследование. Оценку состояния сосудов проводили с использованием программного обеспечения Aperio ImageScope (Leica Biosystems, США). Морфометрический анализ выполняли с учетом микроанатомического компартмента нерва: интерфейсный эпиневрй (ИЭ), периневрй (ПНВ), эндоневрий (ЭН) (рис. 1). На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивали количество сосудов, содержащих тромбы, воздушные, тканевые и жировые эмболы, рассчитывали индекс Вагенворта (отношение площади стенки к площади просвета артерии) [9] и Керногана (отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда) [10]. Для оценки гемодинамических нарушений были проанализированы перфузионные индексы Вагенворта и Керногана в артериях и артериолах. Зонально- и компартмент-специфичная динамика индексов Керногана и Вагенворта представлена в виде медианы и межквартильного размаха по периодам (0–2 (n = 25); 3–7 (n = 9); 8–15 (n = 8); 15–30 (n = 8) суток) и компартментам ПН. Сроки после травмы были агрегированы в временные интервалы для повышения интерпретируемости морфометрических результатов и уменьшения межиндивидуальной вариабельности показателей микроциркуляторного русла; границы интервалов были заданы априори и определялись, с одной стороны, ранее установленными при рутинном гистологическом исследовании закономерностями фазной сосудистой реакции (ангиоспазм или окклюзия, последующая вазодилатация и ремоделирование стенки), а с другой — организационно-логистическими особенностями эвакуации и этапности хирургической помощи (0–2 сутки: передовые госпитали, ампутации по типу ПХО; 3–30 сутки: ампутации по типу ВХО).

Статистический анализ. Данные обрабатывали с использованием языка программирования R версии 4.4.2 в программной среде RStudio (версия 2024.12.0+467, Poist, США): абсолютное количество сосудов, наличие тромбов и эмболов в ИЭ, ПНВ и ЭН переводили в относительные доли и визуализировали. Морфометрические показатели сосудов изучали, используя непараметрический тест Краскела–Уоллиса с поправкой на множественные сравнения Холма.

Для минимизации влияния индивидуальных различий были построены смешанные линейные модели (lmerTest 3.1-3) с фиксированными факторами «день после травмы», «зона повреждения», «компармент»; случайный интерсепт (1 | ID) учитывал дисперсию значений между пациентами. Оценка качества моделей проводилась с помощью маргинального и условного R² (performance 0.10.4). p корректировали методом Бенджамини–Хохберга, гипотезы тестировались при уровне значимости 0,05 ($\alpha=0,05$).

Результаты

Общая характеристика сосудов в ПН. Сосуды, соответствующие по своему строению артериям и венам [11], обнаружены в основном в ИЭ (10% и 21%), доля артериол максимальна в ИЭ (29%) и ЭН (27%), максимальное количество капилляров выявлено в ПНВ

и ЭН (по 50%), что согласуется с ожидаемой архитектурой сосудистого русла ПН: в интерфасцикулярном эпиневррии преобладают проводящие звенья (артерии, вены и артериолы), в периневррии и эндоневррии доминируют капилляры (рис. 2).

Морфометрическая характеристика сосудов. Подсчитаны доли внутрисосудистых нарушений в зонах Б и В (зона А трактована как аналогичная зоне первичного некроза) [3, 12] на разных сроках после МВР.

Установлено, что в начальные периоды травматической болезни (травматический шок) в различных компартаментах ПН больше половины звена притока и до трети обменного звена могут быть выключены из полноценного кровотока в связи с тромбозами и эмболиями (рис. 3). Дистальнее (зона В) число таких сосудов снижается. Также их число уменьшается через 3 суток и более.

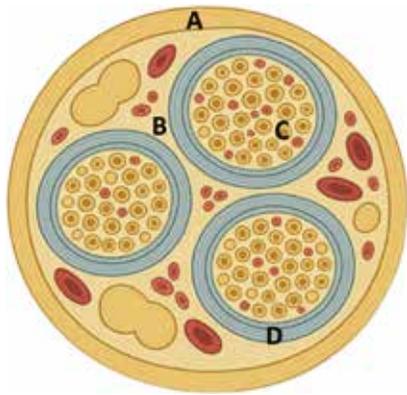


Рис. 1. Схема поперечного среза периферического нерва. А – эпиневррий, В – интерфасцикулярный эпиневррий, С – периневррий, Д – эндоневррий. Изображение сгенерировано при помощи ChatGPT (OpenAI, 2025)

Fig. 1. Cross-section diagram of a peripheral nerve. А – epineurium, В – interfascicular epineurium, С – perineurium, D – endoneurium. Image generated using ChatGPT (OpenAI, 2025)

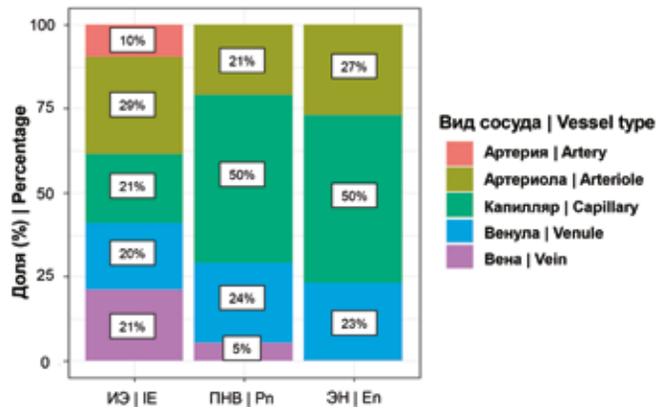


Рис. 2. Распределение сосудов по компартаментам периферического нерва на 1–2-е сутки после минно-взрывного ранения в зоне В (принято за исходный уровень) ИЭ – интерфасцикулярный эпиневррий, ПНВ – периневррий, ЭН – эндоневррий

Fig. 2. Distribution of vessels by peripheral nerve compartments on days 1–2 after a mine-blast injury from C-zone (taken as the baseline) IE – interfascicular epineurium; Pn – perineurium; En – endoneurium

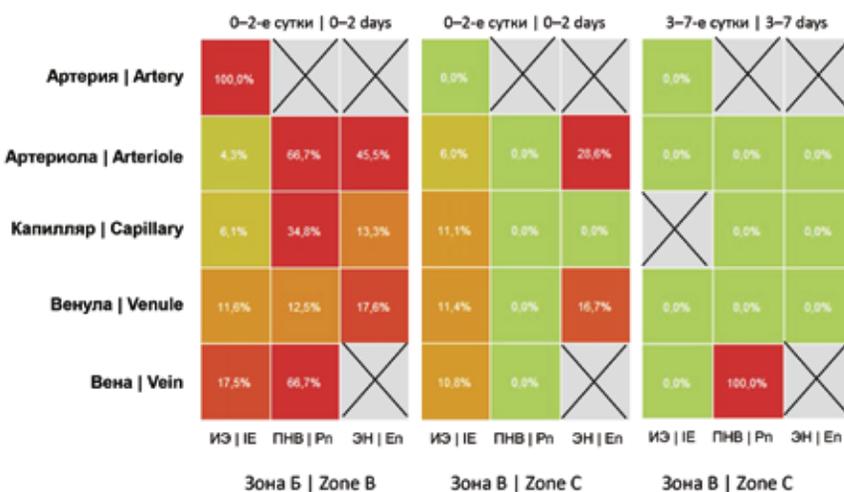


Рис. 3. Тепловая карта доли сосудов с внутрисосудистыми изменениями. Указаны доли сосудов с наличием тромбов и (или) эмболов ИЭ – интерфасцикулярный эпиневррий, ПНВ – периневррий, ЭН – эндоневррий.

Типы сосудов, не выявленные в соответствующем компарменте, обозначены знаком × на сером фоне Fig. 3. Heatmap of the proportion of vessels with intravascular alterations. The proportions of vessels containing thrombi and/or emboli IE – interfascicular epineurium; Pn – perineurium; En – endoneurium. Vessel types not detected in the respective compartment are indicated by × on a gray background

Патоморфологическая характеристика сосудистого русла. В период до 2 суток после повреждения в центральном фрагменте нерва во всех зонах (А–В) выявлены разной степени выраженности патоморфологические изменения: геморрагическое пропитывание соединительной ткани, полулунные кровоизлияния в ЭН, в *vasa nervorum* – гиалиновые и фибриновые

тромбы, множественные воздушные, жировые и тканевые эмболы. Эндотелий сосудов резко отечен, характерно радиальное расположение эндотелиоцитов из-за спазма; сосуды местами с утолщенной средней оболочкой (*tunica media*), часть просветов в ИЭ полностью облитерирована десквамированными клеточными элементами (рис. 4).

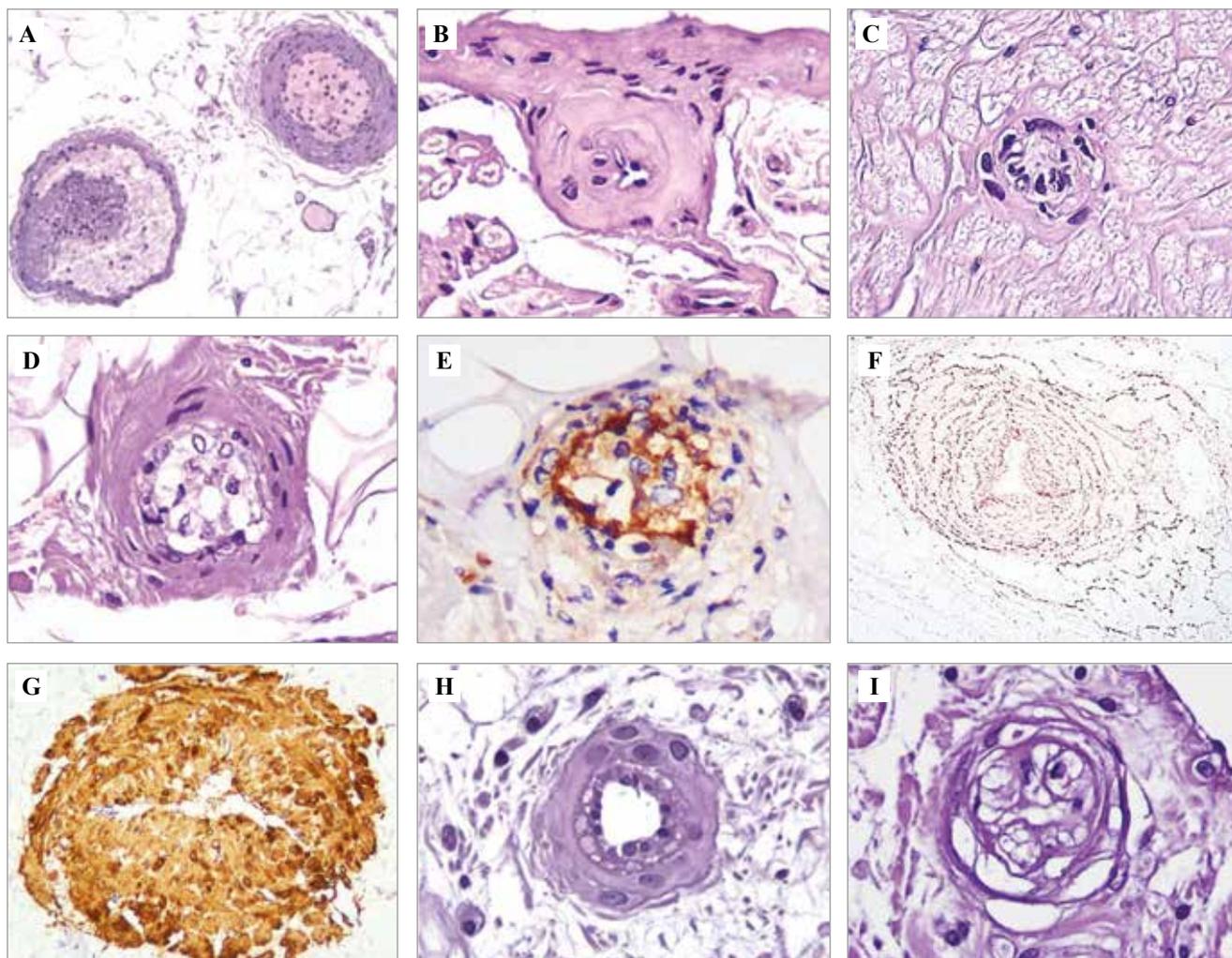


Рис. 4. Сосуды периферических нервов после минно-взрывного отрыва части сегмента конечности.

1–2-е сутки. А – фибриновый тромб в просвете эпинеуральной вены; в артерии – формирующийся пристеночный тромб, В – спазм перинеуральной артерии. С – обтурация просвета эндонеуральной артерии.

4-е сутки. D, E – десквамированные эндотелиоциты в составе эмболов, F – расщепление и фрагментация эластических волокон эпинеуральной артерии.

15–30-е сутки. G, H – спазм эпинеуральной артерии с гиперплазией *tunica media*, H – отек *tunica intima* от *tunica media*, I – организация «старого» тромбоэмбола.

Окраска: А–D, H, I – гематоксилин и эозин, F – орсеин, E – иммуногистохимическая реакция с антителами к CD31, G – иммуногистохимическая реакция с антителами к α SMA. А, E, F, G, I – $\times 200$, B, C, D, H – $\times 400$

Fig. 4. Vessels of the peripheral nerve after a mine-blast avulsion of a limb segment.

Days 1–2. A – fibrin thrombus in the lumen of an epineurial vein; in the artery – developing mural thrombus, B – spasm of a perineurial artery, C – occlusion of the lumen of an endoneurial artery.

Day 4. D, E – desquamated endothelial cells within emboli, F – dissection and fragmentation of elastic fibers in an epineurial artery.

Days 15–30. G, H – spasm of an epineurial artery with hyperplasia of the *tunica media*, H – edema of the *tunica intima* extending from the *tunica media*, I – organization of an “old” thromboembolus.

Staining: A–D, H, I – H&E stain, F – orcein, E – immunohistochemical staining with anti-CD31 antibodies, G – immunohistochemical staining with anti- α SMA antibodies. A, E, F, G, I – $\times 200$, B, C, D, H – $\times 400$

Через 3–7 суток во всех зонах спазм артериол менее выражен. Визуализируется краевое стояние лейкоцитов, местами с деструкцией и десквамацией эндотелия. В связи с сохранением травматического отека стенок артерий ИЭ выявлены нарастающее разрушение и фрагментация эластических волокон артерий, разрушение *tunica media* с сохраненным вазоспазмом.

В интервале 8–30 суток в ряде артериол и венул определяется утолщение внутренней и средней оболочек, сопровождающееся появлением ранее не выявляемых пролиферирующих клеток, в которых обнаружена реакция на Ki-67. Одновременно наблюдается развитие очагового вазоспазма артерий, подтверждаемого экспрессией α -SMA. Отмечаются повторное развитие очагового вазоспазма артерий, а также облитерация сосудов вследствие организации тромботических масс. Периваскулярно определяются зоны демиелинизации нервных волокон. В эндоневрии, периневрии и интерфасцикулярном эпиневии зоны В формируются тонкостенные капилляры грануляционной ткани, что отражается увеличением общего числа сосудов микроциркуляторного русла, подтвержденного реакцией на эндотелиальный маркер CD31. Вместе с тем из-за очагового характера процесса статистически значимое увеличение частоты сосудистых изменений выявлено только в эндоневриальном сосудистом русле (рис. 5).

В зоне А перфузия значимо снижается к 4-м суткам во всех компартаментах (самое позднее наблюдение ПХО). В зоне Б показатели в целом стабильны без статистически значимых сдвигов (по индексу Керногана: ИЭ $p=0,578$; ПНВ $p=0,578$; ЭН $p=0,162$). В зоне В наблюдается U-образная динамика с минимальными значениями на 3–7-е сутки и последующим существенным ростом к 15–30-м суткам, особенно в ИЭ и ПНВ ($p<0,001$ и $p=0,010$, соответственно). В ЭН статистически значимые различия не обнаружены ($p=0,052$). Таким образом, результаты отражают волнообразный по времени характер сосудистой реакции: значимую тенденцию к снижению перфузии в 1-е сутки – особенно в зонах А и В, расширение сосудов притока к 3–7-м суткам и повторное снижение перфузии во вторую половину первого месяца после травмы (зона В).

На 1–2-е сутки после травмы у пациентов отмечаются крайне высокие значения индексов Вагенворта и Керногана из-за выраженного спазма и окклюзии сосудов (просветы облитерированы тромбами, а стенка артерий отечна). К 7-м суткам средний диаметр просвета артерий и артериол увеличился примерно в 2,3 раза ($p<0,001$), что сопровождалось снижением

индекса Вагенворта на $25,9\pm 4,3$ ед. ($p<0,001$) и индекса Керногана на $1,46\pm 0,31$ ед. ($p<0,001$) по сравнению с 1-ми сутками. К 13-м суткам расширение просвета достигло около 2,8-кратного значения относительно исходного уровня ($p=0,035$), в то же время различия в индексах Вагенворта и Керногана уже не отличались статистически от показателей 1-х суток.

В пери- и эпинеуральных компартаментах диаметр просвета статистически значимо ниже, чем в эндоневриальном, примерно в 1,5 и 1,7 раза, соответственно (оба $p<0,001$), отражая гетерогенность сосудистой реакции в различных компартаментах. В зоне Б индекс Вагенворта и Керногана ниже на 4,8 ед. (скорректированное $p=0,007$) и на 0,51 ед., соответственно (скорректированное $p<0,001$).

Обсуждение

После высокоэнергетической шокогенной травмы развиваются системные нарушения перфузии с генерализованным расстройством микроциркуляции в мягких тканях, проявляющиеся спазмом сосудов в первые 30 минут после МВР и дальнейшей их дилатацией в течение 1–2 суток [13]. Также при развитии геморрагического шока описан феномен так называемого шокового эндотелиоза, характеризующегося диффузным набуханием эндотелия капилляров, отсутствием реперфузии и тромбозом микроциркуляторного русла, в том числе вследствие развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [14]. В условиях боевых действий ПХО, как правило, выполняется во втором периоде травматической болезни, который соответствует торпидной фазе шока по патологоанатомической классификации [13]. Она обобщает стадийность

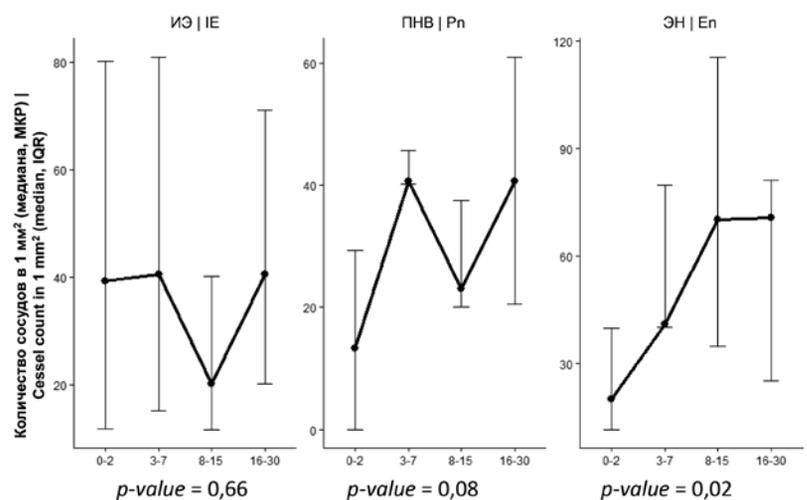


Рис. 5. Количество капилляров в сосудах микроциркуляторного русла на 1 мм²: интерфасцикулярный эпиневрй – ИЭ, $p=0,66$; периневрий – ПН, $p=0,08$; эндоневрий – ЭН, $p=0,02$

Fig. 5. Capillary density in the microvascular network expressed as the number of vessels per mm²: IE – interfascicular epineurium, $p=0.66$; Pn – perineurium, $p=0.08$; En – endoneurium, $p=0.02$

системных и местных патологических процессов в отличие от клинической периодизации травматической болезни, в основе которой – вероятность развития осложнений [15].

Изменения, регистрируемые в первые 2 суток, отражают развитие 1-го и 2-го периодов травматической болезни, отчасти проводимую терапию (обезболивание, остановка кровотечения, трансфузионная терапия, антибиотикотерапия, фасциотомия, вакуумное лечение ран и др.) [15]. Повреждающие факторы взрыва, воздействующие на ткани наравне с газопылевым потоком, – расщепляющие, инерциальные и кавитационные воздействия ударной волны, проходящей по неоднородной среде, определяют особенности патогистологических изменений сосудов [12, 16]. Они проявляются кровоизлияниями в компартменты ПН в зоне А, тромбами в артериолах и венах, отеком эндотелия (шоковый эндотелиоз) и вазоспазмом во всех компартментах и зонах ПН в большей или меньшей степени. Таким образом, уже в раннем посттравматическом периоде возникают гипоксические условия для тканей ПН на значительном удалении от границы отрыва части сегмента конечности.

Нарушение микроциркуляции в этот период также усугубляется развитием травматического отека как ПН, так и окружающих его тканей [17]. Он способствует повышению внутритканевого давления, тем самым усиливает гипоксическое воздействие на ткани нерва. К 7-м суткам просвет части сосудов во всех компартментах и во всех зонах очагово расширяется, что свидетельствует о частичном восстановлении перфузии. По данным литературы, постшемические изменения включают феномен отсутствия реперфузии с дефицитом кровоснабжения нейральной ткани [18, 19], особенно в ПНВ и ИЭ, что усугубляет аксональную ишемию [20]. Таким образом, в отсроченном периоде (до 30 суток), совпадающем с периодом последствий первичных реакций на травму и (или) шока, вновь возникает повторный дефицит перфузии.

В модели хронической ишемии нерва отмечены выраженные пролиферативные изменения стенок сосудов микроциркуляторного русла и значительное увеличение доли «закрытых» (за счет вазоспазма) сосудов в эпиневрии ишемизированного нерва. Причем степень констрикции сосудов обратно коррелировала с диаметром аксонов [21], что свидетельствует о прямой связи между состоянием сосудистого русла и степенью дегенерации нервных волокон. К 7–30-м суткам возникает нарастающее утолщение сосудистой стенки как за счет отека, так и за счет пролиферации клеток *tunica media*.

Сочетание системных и локальных изменений после МВР вызывает первичную (вследствие непосредственного действия факторов взрыва на большом протяжении) и вторичную (вследствие нарушений микроциркуляции и травматического отека тканей культы) дегенерацию нерва на протяжении от линии отрыва и,

вероятно, существенно влияет на функциональные исходы.

Заключение

В совокупности выявленные морфологические признаки перфузии в периферическом нерве отражают трехфазный характер сосудистого ответа на минно-взрывные ранения с повреждением периферического нерва: 1) фаза ранней сосудистой ишемии (1–2-е сутки, местное проявление травматического шока); 2) промежуточная дилатационная фаза (3–7-е сутки, торпидная фаза травматического шока); 3) фаза отсроченного ишемического повреждения тканей (не менее 30 суток). Кроме этого, в ране развивается инфекция, приводящая к массивному васкулиту. Начиная с 4–7-х суток в периферическом нерве (зона В) отмечено образование грануляционной ткани с тонкостенными кровеносными сосудами. В дальнейшем на ее основе формируются очаги фиброза, которые, вероятно, обуславливают клинические осложнения, проявляющиеся неврологической симптоматикой.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Р.В. Деев, И.Е. Онницева, Л.К. Брижань, Н.С. Гладышев.

Сбор и обработка материала – Н.С. Гладышев, П.А. Захаров, А.А. Овчинникова, М.Г. Далгатов, А.С. Бучака, Е.В. Пресняков, Д.С. Ларина, Ш.Х. Гизатуллин, И.Н. Трегуובה, Е.В. Шестов, Б.Б. Родивилов.

Написание текста – Н.С. Гладышев, Р.В. Деев.

Редактирование – Р.В. Деев.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – R.V. Deev, I.E. Onnicev, L.K. Brizhan, N.S. Gladyshev.

Collected the data and performed the analysis – N.S. Gladyshev, P.A. Zakharov, A.A. Ovchinnikova, M.G. Dalgatov, A.S. Buchaka, E.V. Presnyakov, D.S. Larina, Sh.Kh. Gizatullin, I.N. Tregubova, E.V. Shestov, B.B. Rodivilov.

Wrote the paper – N.S. Gladyshev, R.V. Deev.

Edited the manuscript – R.V. Deev.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Благодарность. Авторы благодарят лаборантов референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии А.А. Народицкую и К.Е. Дроздову за изготовление микропрепаратов.

Acknowledgements. The authors would like to thank A.A. Naroditskaya and K.E. Drozdova, laboratory technicians of the Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology for preparing histological slides.

Литература/References

1. Гизатуллин Ш.Х., Исенгалиев И.Н., Овчинникова М.Б. 70 лет нейрохирургической клинике госпиталя им. Н.Н. Бурденко. Накопленный опыт лечения огнестрельных ранений центральной и периферической нервных систем. Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2022;4(10):32–41. DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-4-32-41.

- Gizatullin ShKh, Isengaliev IN, Ovchinnikova MB.* 70 years of the neurosurgical clinic of the Hospital named after N.N. Burdenko. Accumulated experience in the treatment of gunshot wounds of the central and peripheral nervous systems. *Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko.* 2022;4(10):32–41 (In Russ.). DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-4-32-41.
- Wild HBH, Huynh BQ, Kasack S, Munyambabazi A, Sanou Y, Nacanabo Y et al.* Emergency care interventions for victims of explosive ordnance reduce mortality: a modeling study. *Prehosp Disaster Med.* 2025;40(4):204–13. DOI: 10.1017/S1049023X25101283.
 - Нечаев Э.А., Грицанов А.И., Миннуллин И.П., Рухляда Н.В., Фомин Н.Ф., Шаповалов В.М.* Взрывные поражения: Руководство для врачей и студентов. Санкт-Петербург: Фолиант, 2002. 656 с.
Nechaev EA, Gritsanov AI, Minnullin IP, Ruxlyada NV, Fomin NF, Shapovalov VM. Blast injuries: A handbook for physicians and students. Saint Petersburg: Foliant, 2002. 656 p. (In Russ.).
 - Birch R, Misra P, Stewart MP, Eardley WG, Ramasamy A, Brown K et al.* Nerve injuries sustained during warfare: part I – Epidemiology. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94(4):523–8. DOI: 10.1302/0301-620X.94B4.28483.
 - Военно-полевая хирургия: Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. И.М. Самохвалова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 1056 с. DOI: 10.33029/9704-8036-6-VPX-2024-1-1056.
Battlefield medicine: National Guidelines. 2nd ed., revised and expanded IM Samokhvalov (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2024. 1056 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-8036-6-VPX-2024-1-1056.
 - Gouveia D, Cardoso A, Carvalho C, Oliveira AC, Almeida A, Gamboa Ó et al.* Early intensive neurorehabilitation in traumatic peripheral nerve injury – state of the art. *Animals (Basel).* 2024;14(6):884. DOI: 10.3390/ani14060884.
 - Дойников Б.С.* Избранные труды по нейроморфологии и невропатологии. Москва: Медгиз, 1955. 320 с.
Doynikov BS. Selected works on neuromorphology and neuropathology. Moscow: Medgiz, 1955. 320 p. (In Russ.).
 - Гладышев Н.С., Деев Р.В., Онницыев И.Е.* Патоморфологическая характеристика центрального фрагмента периферических нервов после минно-взрывных ранений в ранний посттравматический период. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2025;13(2):14–24. DOI: 10.33029/2308-1198-2025-13-2-14-24.
Gladyshev NS, Deev RV, Onnitshev IE. Pathomorphological characterization of the central fragment of peripheral nerves after mine blast wounds in the early posttraumatic period. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2025;13(2):14–24 (In Russ.). DOI: 10.33029/2308-1198-2025-13-2-14-24.
 - Wagenvoort CA, Wagenvoort N.* Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation.* 1970;42(6):1163–84. DOI: 10.1161/01.CIR.42.6.1163.
 - Kernohan JW, Anderson EW, Keith NM.* The arterioles in cases of hypertension. *Arch Intern Med (Chic).* 1929;44(3):395–423. DOI: 10.1001/archinte.1929.00140030094010.
 - Cui D.* Atlas of histology with functional and clinical correlations. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 456 p.
 - Клочков Н.Д., Повзун С.А., Рогачева М.В.* Патологическая анатомия боевой травмы. В кн.: Опыт медицинского обеспечения войск в Афганистане 1979–1989 гг. / Под ред. И.А. Ерюхина, В.И. Хрупкина. В 5 т. Т. 2. Москва: ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, 2002. С. 68–129.
Klochkov ND, Povzun SA, Rogacheva MV. Anatomic pathology of combat trauma. In: *Medical support for troops in Afghanistan, 1979–1989* / Ed. by I.A. Eryukhin, V.I. Khрупkin. In 5 vol. Vol. 2. Moscow: N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital Publ., 2002. P. 68–129 (In Russ.).
 - Повзун С.А.* Раны и раневой процесс. Травматическая, лучевая и ожоговая болезнь. В кн.: Патологическая анатомия: национальное руководство / Под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянца. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 1163–1186.
Povzun SA. Wounds and wound process. Traumatic, radiation-induced, and burn injuries. In: *Anatomic pathology: national guidelines* / Ed. by M.A. Paltsev, L.V. Kakturskii, O.V. Zairatians. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. P. 1163–1186 (In Russ.).
 - Warkentin TE.* Limb ischemic necrosis secondary to microvascular thrombosis: a brief historical review. *Semin Thromb Hemost.* 2024;50(5):760–72. DOI: 10.1055/s-0044-1786356.
 - Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П., Котив Б.Н., Самохвалов И.М., Есипов А.В. и др.* Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. Электронный ресурс. Министерство обороны Российской Федерации, Главное военно-медицинское управление. Москва, 2022. 374 с. Доступно по адресу: <https://publication-gmvv.ru/wp-content/uploads/2022/11/metodicheskie-rekomendacii-po-lecheniju-boevoy-hirurgicheskoy-travmy.pdf> (получено 22.10.2025).
Trishkin DV, Kryukov EV, Chuprina AP, Kotiv BN, Samokhvalov IM, Esipov AV et al. Methodological recommendations for the treatment of combat-related surgical trauma. Ministry of Defense of the Russian Federation, Main Military Medical Directorate. Moscow, 2022. 374 p. (In Russ.). Available from: <https://publication-gmvv.ru/wp-content/uploads/2022/11/metodicheskie-rekomendacii-po-lecheniju-boevoy-hirurgicheskoy-travmy.pdf> (accessed 22.10.2025).
 - Фомин Н.Ф.* Вклад хирургов-анатомов Военно-медицинской академии в изучение механогенеза и морфологии боевой хирургической травмы. В кн.: Анатомо-физиологические и клинико-морфологические аспекты современных высокоэнергетических травм: Сборник статей участников Всероссийской научной конференции, Санкт-Петербург, 15 ноября 2024 года. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2024. С. 5–18.
Fomin NF. Contribution of surgical anatomists of the Military Medical Academy to the study of mechanically driven morphogenesis and morphology of combat surgical trauma. In: *Anatomo-physiological and clinical-morphological aspects of modern high-energy injuries: Proceedings of the All-Russian Scientific Conference, Saint Petersburg, 15 Nov 2024.* Saint Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy, 2024. P. 5–18 (In Russ.).

17. Давыдовский И.В. Огнестрельная рана человека. Морфологический и общепатологический анализ. Москва: Медицина, 1952. В 2 т. Т. 1. С. 72–82.
Davydovskii IV. Gunshot wound in humans. Morphological and general pathological analysis. Moscow: Meditsina Publ., 1952. In 2 vol. Vol. 1. P. 72–82 (In Russ.).
18. Zochodne DW, Ho LT. Hyperemia of injured peripheral nerve: sensitivity to CGRP antagonism. *Brain Res.* 1992;598(1-2):59–66. DOI: 10.1016/0006-8993(92)90168-9.
19. Shields LBE, Iyer VG, Zhang YP, Shields CB. Gunshot-related nerve injuries of the upper extremities: clinical, electromyographic, and ultrasound features in 22 patients. *Front Neurol.* 2024;14:1333763. DOI: 10.3389/fneur.2023.1333763.
20. Zochodne DW, Ho LT. Endoneurial microenvironment and acute nerve crush injury in the rat sciatic nerve. *Brain Res.* 1990;535(1):43–8. DOI: 10.1016/0006-8993(90)91822-x.
21. Yasuda H, Hisanaga T, Maeda K, Kawabata T, Takigawa T, Masahiko T et al. An animal model of chronic ischemic neuropathy with proliferative changes of nerve microvessel wall. *J Neurol Sci.* 1993;120(1):64–70. DOI: 10.1016/0022-510x(93)90026-u.

Информация об авторах

Никита Сергеевич Гладышев – научный сотрудник лаборатории морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Роман Вадимович Деев – кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности директора, заведующий лабораторией морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Игорь Евгеньевич Онницеv – доктор медицинских наук, главный хирург Главного военного клинического госпиталя имени Н.Н. Бурденко.

Павел Андреевич Захаров – студент 2-го курса по специальности «лечебное дело» медицинского университета им. акад. Б.В. Петровского.

Алена Андреевна Овчинникова – студентка 2-го курса по специальности «лечебное дело» медицинского университета им. акад. Б.В. Петровского.

Михаил Гиматович Далгатов – лаборант-исследователь лаборатории морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Антон Сергеевич Бучака – исполняющий обязанности руководителя референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Евгений Валерьевич Пресняков – научный сотрудник лаборатории морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Дарья Сергеевна Ларина – ординатор 2-го года обучения по специальности «общая хирургия» Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко.

Шамиль Хамбалович Гизатуллин – доктор медицинских наук, начальник нейрохирургического центра – главный нейрохирург Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко.

Инна Николаевна Трегубова – кандидат медицинских наук, врач-невролог Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко.

Евгений Владимирович Шестов – врач-нейрохирург Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко.

Борис Борисович Родивилов – кандидат медицинских наук, заведующий отделением гнойной хирургии Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко.

Леонид Карлович Брижань – доктор медицинских наук, заместитель начальника Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко, заместитель главного травматолога Вооруженных сил Российской Федерации.

Author information

Nikita S. Gladyshev – Researcher, Laboratory of Morphology and Pathology of the Musculoskeletal System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-2732-5676>

Roman V. Deev – Cand. Sci. (Med.), Acting Director, Head of the Laboratory of Morphology and Pathology of the Musculoskeletal System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

Igor E. Onnincev – Dr. Sci. (Med.), Chief Surgeon, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital.
<https://orcid.org/0000-0002-3858-2371>

Pavel A. Zakharov – 2nd-year Student, General Medicine (MD), Petrovsky Medical University.
<https://orcid.org/0009-0005-0425-9532>

Alena A. Ovchinnikova – 2nd-year Student, General Medicine (MD), Petrovsky Medical University.
<https://orcid.org/0009-0005-7610-998X>

Mikhail G. Dalgatov – Research Assistant, Laboratory of Morphology and Pathology of the Musculoskeletal System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0009-0002-1342-3590>

Anton S. Buchaka – Acting Head, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-3580-1492>

Evgeny V. Presnyakov – Researcher, Laboratory of Morphology and Pathology of the Musculoskeletal System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-1546-5129>

Daria S. Larina – 2nd-year Resident, General Surgery, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital.
<https://orcid.org/0000-0002-4724-1122>

Shamil Kh. Gizatullin – Dr. Sci. (Med.), Head of the Neurosurgical Center, Chief Neurosurgeon, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital.
<https://orcid.org/0000-0002-2953-9902>

Inna N. Tregubova – Cand. Sci. (Med.), Neurologist, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital.
<https://orcid.org/0009-0000-4598-3942>

Evgeny V. Shestov – Neurosurgeon, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital.
<https://orcid.org/0009-0008-9356-6834>

Boris B. Rodivilov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Purulent Surgery, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital.
<https://orcid.org/0009-0009-2939-9450>

Leonid K. Brizhan – Dr. Sci. (Med.), Deputy Head, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Deputy Chief Traumatologist of the Armed Forces of the Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0002-0391-8912>

Динамика регенеративного потенциала печени в онтогенезе: роль пролиферации, полиплоидизации и пула двуядерных гепатоцитов в условиях темновой депривации и применения мелатонина

Д.А. Арешидзе, М.А. Козлова, А.И. Ануркина

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

Резюме. *Введение.* Печень обладает высокой способностью к регенерации, которая с возрастом прогрессивно снижается. Помимо пролиферации ключевую роль в поддержании гомеостаза печени играют полиплоидизация и пул двуядерных гепатоцитов. Баланс этих процессов находится под сложным контролем, который включает в себя и регуляцию циркадных ритмов. Дисфункция циркадной системы подавляет выработку ключевого гормона-хронобиотика – мелатонина. Синтез мелатонина также снижается с возрастом. Несмотря на известные гепатопротекторные свойства мелатонина, его влияние на фундаментальные механизмы поддержания регенеративного потенциала печени на протяжении всего онтогенеза оставалось недостаточно изученным. Цель исследования – рассмотрение динамики регенеративного потенциала печени в онтогенезе при темновой депривации и на фоне коррекции мелатонином.

Материалы и методы. Проведен долгосрочный эксперимент на 360 самцах крыс, разделенных на три группы: контроль (нормальный световой режим), темновая депривация (постоянное освещение) и темновая депривация + мелатонин. Оценивали уровень мелатонина в сыворотке, индекс пролиферации Ki-67, долю двуядерных гепатоцитов и профиль плоидности. Применяли многофакторный статистический анализ.

Результаты. Темновая депривация вызвала острый дефицит мелатонина и ускоренное старение печени: снижение пролиферативной активности, усиление полиплоидизации (рост доли 8n клеток до 39,16% к 24 месяцам) и сокращение пула двуядерных гепатоцитов. Мелатонин полностью компенсировал гормональный дефицит, поддерживая физиологический профиль плоидности и стабильно высокую долю двуядерных гепатоцитов (8,82% в 24 месяца против 1,99% в группе темновой депривации в том же возрасте). Факторный анализ выявил два антагонистических процесса: сенесценция (полиплоидизация) и регенерация (пул двуядерных клеток и уровень мелатонина).

Заключение. Хронический десинхронизм действует как модель ускоренного старения печени, а экзогенный мелатонин эффективно поддерживает регенеративный потенциал органа, смещая баланс от сенесценции к регенерации. Мелатонин может рассматриваться как перспективная гепатопротекторная стратегия.

Ключевые слова: гепатоцит, мелатонин, регенерация

Для корреспонденции: Давид Александрович Арешидзе. E-mail: labcelpat@mail.ru

Для цитирования: Арешидзе Д.А., Козлова М.А., Ануркина А.И. Динамика регенеративного потенциала печени в онтогенезе: роль пролиферации, полиплоидизации и пула двуядерных гепатоцитов в условиях темновой депривации и применения мелатонина. Клини. эксп. морфология. 2026;15(1):52–63. DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.52-63.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (№ 124021600054-9).

Статья поступила 18.11.2025. Получена после рецензирования 26.11.2025. Принята в печать 10.12.2025.

Dynamics of liver regenerative potential during ontogenesis: the role of proliferation, polyploidization, and the population of binucleated hepatocytes under dark deprivation and melatonin treatment

D.A. Areshidze, M.A. Kozlova, A.I. Anurkina

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

Abstract. *Introduction.* The liver has high capacity for regeneration, which progressively declines with age. In addition to proliferation, polyploidization and binucleated hepatocytes are crucial for maintaining liver homeostasis. A complex regulatory system, which includes circadian rhythms, maintains the balance of these processes. Circadian rhythm dysfunction suppresses the production of melatonin, the key chronobiotic hormone, whose synthesis also decreases with age. Although melatonin is known for its hepatoprotective properties, its effects on the fundamental mechanisms underlying liver regenerative potential during ontogenesis have not been thoroughly investigated. The aim was to study the dynamics of liver regenerative potential during ontogenesis under dark deprivation and melatonin treatment.

Materials and methods. A long-term experiment was conducted on 360 male rats divided into three groups: control (normal light regimen), dark deprivation (DD, constant illumination), and DD + melatonin. We assessed serum melatonin levels, Ki-67 proliferation index, the proportion of binucleated hepatocytes, and the ploidy profile. Multivariate statistical analysis was used.

Results. DD caused acute melatonin deficiency and accelerated liver aging: decreased proliferative activity, increased polyploidization (an increase in the proportion of 8n cells to 39.16% by 24 months), and reduced number of binucleated hepatocytes. Melatonin effectively compensated for the hormonal deficiency, preserving a physiological ploidy profile. At 24 months, the proportion of binucleated hepatocytes was 8.82% in the treated group and 1.99% in the DD group. Factor analysis revealed two antagonistic processes: senescence (polyploidization) and regeneration (population of binuclear hepatocytes and melatonin levels).

Conclusion. Chronic desynchronization acts as a model of accelerated liver aging, and exogenous melatonin effectively supports liver regenerative potential, shifting the balance from senescence to regeneration. Melatonin can be considered a promising geroprotective strategy.

Keywords: hepatocyte, melatonin, regeneration

Corresponding author: David A. Areshidze. E-mail: labcelpat@mail.ru

For citation: Areshidze D.A., Kozlova M.A., Anurkina A.I. Dynamics of liver regenerative potential during ontogenesis: the role of proliferation, polyploidization, and the population of binucleated hepatocytes under dark deprivation and melatonin treatment. *Clin. exp. morphology.* 2026;15(1)52–63 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.52-63.

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. 124021600054-9).

Received 18.11.2025. **Received in revised form** 26.11.2025. **Accepted** 10.12.2025.

Введение

Печень, будучи центральным метаболическим органом, обладает уникальной регенеративной способностью, которая с возрастом прогрессивно снижается. Наряду с пролиферацией ключевую роль в поддержании гомеостаза играют альтернативные клеточные стратегии – полиплоидизация и формирование пула двуядерных гепатоцитов [1, 2].

Полиплоидизация, характеризующаяся увеличением числа хромосомных наборов, является адаптационным механизмом, повышающим клеточную устойчивость [3, 4]. Критическим этапом этого процесса служит образование двуядерных гепатоцитов, которые представляют собой динамичный клеточный резерв. Они способны как к дальнейшей полиплоидизации, так и к завершённому делению, внося вклад в обновление паренхимы [5–7]. Возрастное снижение доли двуядер-

ных гепатоцитов коррелирует с уменьшением пластичности и регенеративного потенциала печени [8].

Баланс этих процессов находится под сложным контролем, где особая роль принадлежит циркадным ритмам. Дисфункция циркадной системы (десинхроноз), моделируемая постоянным освещением (темновой депривацией, ТД), приводит к подавлению секреции мелатонина – ключевого гормона-хронобиотика [9]. Мелатонин обладает мощными антиоксидантными, противовоспалительными и гепатопротекторными свойствами [10–13]. Его возрастной дефицит рассматривается как один из драйверов старения [14], а экспериментальный десинхроноз ускоряет развитие метаболических нарушений и патологий печени [15].

Тем не менее влияние хронического десинхроноза и его коррекции экзогенным мелатонином на фундаментальные механизмы поддержания регенеративного

потенциала печени в течение всего онтогенеза остается недостаточно изученным. Существует значительный пробел в понимании того, как нарушение циркадного ритма влияет на динамику пролиферации, полиплоидизации и пула двуядерных гепатоцитов в процессе старения.

Таким образом, целью явилось комплексное изучение динамики регенеративного потенциала печени крыс в постнатальном онтогенезе с фокусом на трех взаимосвязанных процессах: пролиферации (индекс Ki-67), полиплоидизации (плоидность гепатоцитов) и размере пула двуядерных гепатоцитов. Исследование проводилось в условиях физиологического старения (контроль), при ускоренном старении, индуцированном хроническим десинхронозом (темновая депривация), и на фоне коррекции последнего экзогенным мелатонином.

Материалы и методы

В работе использовали 360 самцов крыс стока Вистар, полученных из питомника Научного центра биомедицинских технологий ФМБА России «Столбовая». Возраст животных на начало эксперимента составлял 90 дней.

Все особи содержались в стандартных лабораторных условиях. Исследование выполнено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в других научных целях (Страсбург, 1986). Исследование одобрено комитетом по биоэтике Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского (протокол № 11 от 14.03.2021).

Животные были разделены на три группы.

1-я группа (контрольная, самцы, $n=120$) содержалась при фиксированном световом режиме (свет:темнота/10:14 часов с включением света в 08:00 и выключением в 18:00).

2-я группа (ТД, экспериментальная, самцы, $n=120$) содержалась при постоянном освещении.

3-я группа (ТД + мелатонин, экспериментальная, самцы, $n=120$) содержалась в тех же условиях, что и 2-я, но с первого дня исследования животные получали препарат мелатонин (Sigma-Aldrich, США) с питьевой водой в дозе 12 мг/л в начале темновой фазы суток 5 раз в неделю.

Выведение животных из эксперимента проводили в возрасте 6, 12, 18 и 24 месяца в углекислотной камере, оборудованной устройством для верхней подачи газа (100% CO_2). Проводился забор крови для дальнейших исследований, также осуществлялась эвисцерация печени. В связи с естественной смертью были исследованы 22 крысы в возрасте 18 месяцев и 18 крыс в возрасте 24 месяца в контрольной группе, а также 19 и 16 особей тех же возрастных категорий во 2-й группе. В 3-й группе в возрасте 24 месяца было 20 животных.

Часть фрагментов печени фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине с дальнейшей про-

водкой по спиртам возрастающей концентрации (50°, 60°, 70°, 80° и 96°) и ксилолам с последующей заливкой в гистологическую среду «Гистомикс» («БиоВитрум», Россия). Серийные гистологические срезы толщиной 5–6 мкм изготавливали на санном микротоме Leica SM2010 R (Leica Biosystems, Германия). Окрашивание гематоксилином и эозином осуществляли по общепринятым методикам. Окрашенные срезы заключали в монтирующую среду «Витрогель» («БиоВитрум», Россия). На окрашенных таким способом препаратах определяли долю двуядерных гепатоцитов.

Тотальные препараты печени использовали для получения отпечатков, которые затем окрашивали фуксинсернистой кислотой по Фельгену. Плоидность гепатоцитов рассчитывали в единицах плоидности относительно оптической плотности результатов окрашивания диплоидных ядер малых лимфоцитов [16].

Микроскопию гистологических препаратов проводили на цифровом микроскопе Leica DM 2500 (Leica Biosystems, Германия) с применением цифровой фотокамеры Leica DFC 290 (Leica Microsystems, Германия). Для микроскопии были использованы окуляры $\times 10$, $\times 15$, объективы $\times 4$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$. С каждого исследованного препарата выполняли по 10 цифровых снимков случайно выбранных полей зрения при $\times 400$, $\times 1000$.

При проведении иммуногистохимических исследований стандартными методами использовались антитела Ki-67 – кроличьи поликлональные (Cloud-Clone Corp., КНР), 1:300.

Результаты иммуногистохимической реакции оценивали по доле окрашенных клеток относительно общего количества гепатоцитов. Оценку проводили в 10 полях зрения при $\times 400$. На препаратах подсчитывали клетки, окрашенные с помощью антител, затем вычисляли соответствующий индекс как отношение окрашенных клеток к общему числу клеток в процентах (%) [17].

Количественное определение концентрации мелатонина в крови крыс осуществляли методом иммуноферментного анализа при помощи анализатора Stat Fax 4200 (Awareness Technology, США) с использованием набора реагентов ELISA Kit for Melatonin, CEА908Ge (Cloud-Clone Corp., КНР).

Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение IBM SPSS Statistics v. 26.0 (IBM, США). Нормальность распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку данные соответствовали нормальному распределению, для их анализа применяли параметрические методы.

Для оценки влияния возраста, экспериментального воздействия (ТД) и введения мелатонина (ТД + мелатонин) на исследуемые параметры (уровень мелатонина в сыворотке, индекс пролиферации Ki-67, доля двуядерных гепатоцитов, профиль плоидности) применяли трехфакторный дисперсионный анализ

(Three-way ANOVA). Факторами были возраст (6, 12, 18, 24 месяца), экспериментальное воздействие (контроль, ТД, ТД + мелатонин) и их взаимодействие. Для пост-хок сравнения групп использовали тест Тьюки.

Для определения независимого вклада уровня мелатонина, возраста и групповой принадлежности в вариабельность параметров регенерации был проведен множественный линейный регрессионный анализ. В модели в качестве предикторов использовали уровень мелатонина (пг/мл), возраст (месяцев) и групповую принадлежность (категориальный предиктор с фиктивным кодированием). Перед анализом проверяли отсутствие мультиколлинеарности между предикторами с помощью коэффициента инфляции дисперсии (VIF); значения VIF <2,0 для всех предикторов подтвердили ее отсутствие.

Для выявления латентных (скрытых) факторов, объясняющих совместную вариацию наблюдаемых переменных, проведен факторный анализ. Использовали метод главных компонент с последующим варимакс-вращением (Varimax) для улучшения интерпретируемости факторов. Количество сохраняемых факторов определяли на основе критерия Кайзера (собственные значения >1).

Во всех видах анализа различия и корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В таблицах и на графиках данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты

Проведенный лонгитудинальный анализ концентрации мелатонина в сыворотке крови крыс выявил выраженное влияние как возрастного фактора, так и экспериментальных воздействий (темновая депривация и применение экзогенного мелатонина) на функциональное состояние эпифиза и общий гормональный статус организма.

У животных контрольной группы, содержавшихся в условиях стандартного фотопериода (свет:темнота = 10:14 часов), наблюдалась классическая картина возрастной инволюции эпифизарной функции. В 6 месяцев был зарегистрирован максимальный уровень мелатонина, что отражает оптимальную функциональную активность шишковидной железы у молодых взрослых особей. К годовалому возрасту, соответствующему периоду зрелости, концентрация гормона достоверно снизилась на 25% по сравнению с концентрацией в 6-месячном возрасте, что отражает начало прогрессирующего угасания синтетической активности эпифиза. В 18 месяцев произошло дальнейшее, более резкое снижение уровня мелатонина – почти в 2,5 раза относительно исходного показателя. Данный период характеризуется активным развитием инволюционных процессов. У старых животных уровень мелатонина достиг своего минимального значения (рис. 1).

Воздействие постоянного освещения оказало каталитическое, супрессирующее влияние на продукцию

мелатонина, кардинально изменив его возрастной профиль. Уже через 3 месяца содержания в условиях ТД (с начала эксперимента в возрасте 3 месяцев) уровень мелатонина был значительно ниже, чем у интактных животных того же возраста. Это демонстрирует, что хроническое отсутствие темновой фазы вызывает острую и продолжительную супрессию эпифизарной функции уже в молодом организме. К году жизни в условиях десинхроноза концентрация гормона продолжала снижаться. В зрелом и пожилом возрасте уровень мелатонина оставался предельно низким. Темновая депривация не просто ускоряет снижение мелатонина, а вызывает его острую супрессию в молодом возрасте с последующим поддержанием на стабильно низком, «истощенном» уровне на протяжении всей жизни.

Введение экзогенного мелатонина животным, содержащимся в условиях ТД, привело к принципиально иной, стабилизированной динамике гормонального статуса. Уровень мелатонина в 6 месяцев в данной группе оказался несколько ниже, чем в контрольной, но при этом выше, чем в группе ТД без коррекции. Это указывает на эффективное поступление и усвоение экзогенного гормона, лишь частично компенсирующего физиологическую пиковую секрецию. В 12, 18 и 24 месяца концентрация гормона оставалась на стабильном и высоком уровне. Важно отметить, что показатели в 12, 18 и 24 месяца статистически не отличались от показателей контроля в 6 месяцев, а начиная с 12 месяцев и до конца эксперимента уровень мелатонина в этой группе достоверно превышал показатели стареющих крыс контрольной группы ($p \leq 0,0005$ в 18 месяцев и 24 месяца). Во все возрастные периоды концентрация гормона в группе ТД + мелатонин была достоверно выше, чем в группе ТД ($p \leq 0,0005$). Длительное пероральное введение мелатонина полностью нивелировало инволюционное снижение его концентрации в крови.

В гепатоцитах животных контрольной группы наблюдалось физиологическое, прогрессирующее снижение индекса Ki-67. В группе ТД в молодом возрасте

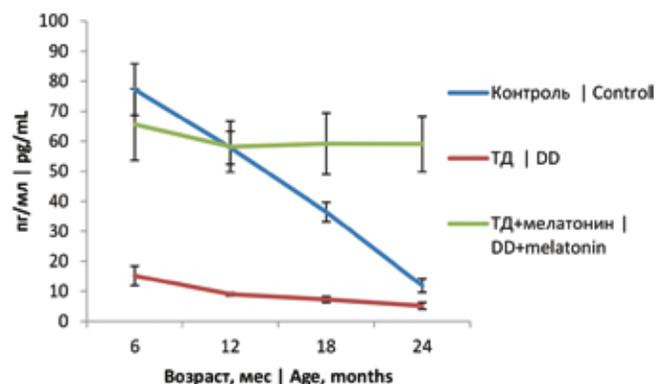


Рис. 1. Динамика уровня мелатонина в крови крыс в онтогенезе

Fig. 1. Melatonin levels in the blood of rats in ontogenesis over time

(6 и 12 месяцев) индекс Ki-67 был достоверно выше, чем в контрольной группе, что свидетельствует о компенсаторной пролиферации в ответ на темновую депривацию. Однако к 18 месяцам интенсивность пролиферации снижается, и к 24 месяцам она упала до минимальных значений, не отличаясь от таковой в группе контроля. В группе ТД + мелатонин показатели Ki-67 на всех эта-

пах не отличались от показателей животных группы контроля или были ниже, чем в группе ТД, демонстрируя отсутствие стресс-индуцированной гиперпролиферации и сохранение нормального пролиферативного гомеостаза (табл. 1, рис. 2).

В контроле у животных с возрастом происходило закономерное перераспределение пула гепатоцитов:

Таблица 1 | Table 1

Динамика пролиферативной активности гепатоцитов в онтогенезе |
Dynamics of proliferative activity of hepatocytes during ontogenesis

Возраст (месяцев) Age (months)	Контроль Control	ТД Dark deprivation	ТД + мелатонин Dark deprivation + melatonin
6	1,81±0,05	3,50±0,03*###	1,93±0,17●###
12	1,09±0,03###	3,09±0,50###	0,98±0,17###
18	0,50±0,01###	0,50±0,07###	0,48±0,21###
24	0,10±0,01###	0,07±0,03###	0,01±0,01●###

* – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой того же возраста. ● – $p < 0,05$ по сравнению с группой ТД того же возраста. ### – $p < 0,0005$ по сравнению с предыдущим возрастным периодом внутри той же группы | * – $p < 0,05$ compared to the control group of the same age. ● – $p < 0,05$ compared to the dark deprivation group of the same age. ### – $p < 0,0005$ compared to the previous age period within the same group

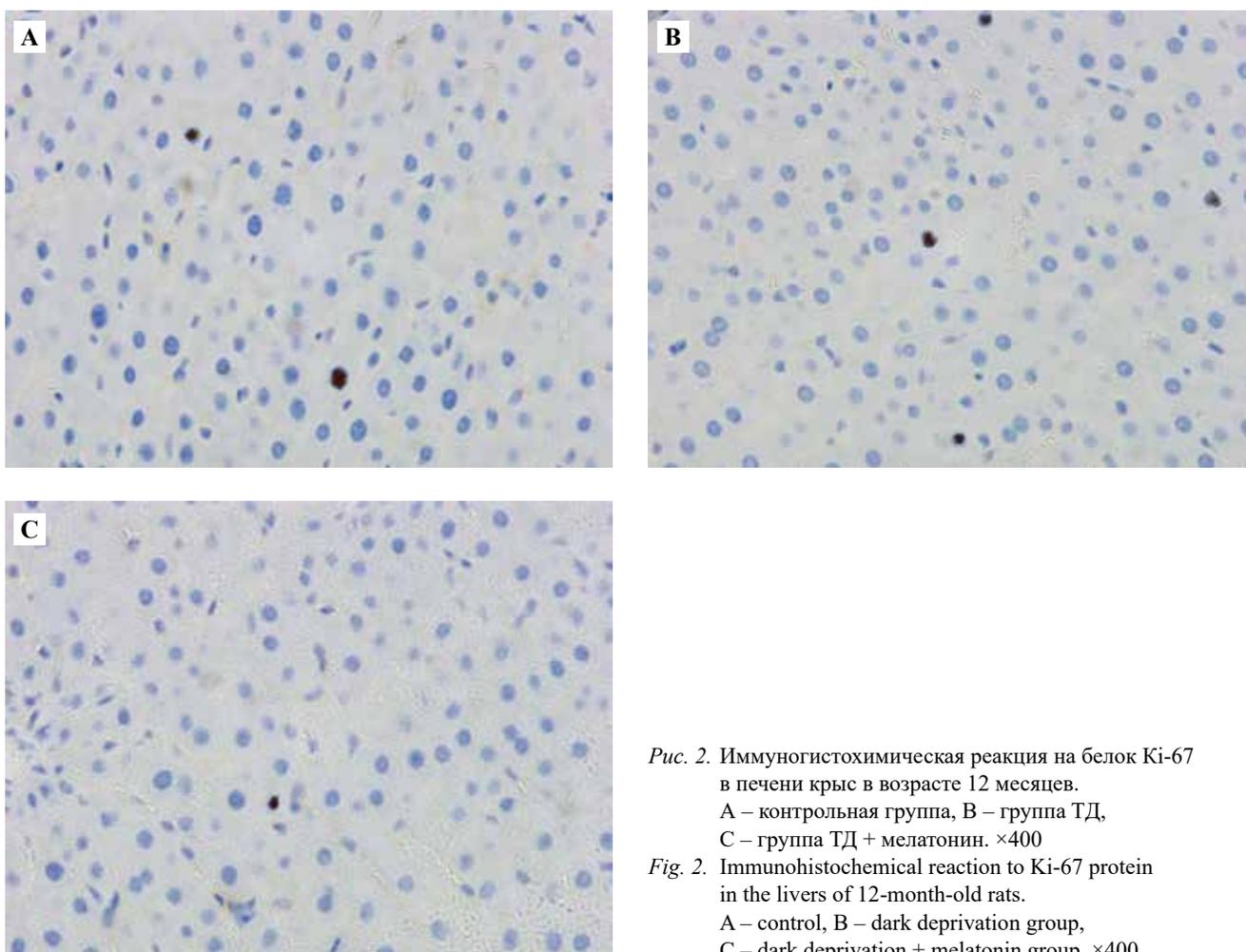


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция на белок Ki-67 в печени крыс в возрасте 12 месяцев.

А – контрольная группа, В – группа ТД, С – группа ТД + мелатонин. ×400

Fig. 2. Immunohistochemical reaction to Ki-67 protein in the livers of 12-month-old rats.

А – control, В – dark deprivation group, С – dark deprivation + melatonin group. ×400

доля диплоидных клеток (2n) снижалась, а доля октоплоидных (8n) возрастала. Средняя ploидность увеличилась с 2,90n до 4,54n. В группе ТД эти процессы были значительно усилены, что указывает на стресс-индуцированную полиплоидизацию. В группе ТД + мелатонин динамика ploидности была максимально приближена к физиологической (табл. 2).

В контрольной группе доля двуядерных гепатоцитов прогрессивно снижалась в течение онтогенеза. ТД оказывала катаболическое влияние на этот пул: доля двуядерных клеток была достоверно ниже на всех этапах,

достигнув минимума к 24 месяцам. Напротив, в группе ТД + мелатонин доля двуядерных гепатоцитов оставалась стабильно высокой на протяжении всей жизни, значимо не снижаясь с возрастом и в 24 месяца, что более чем в 2 раза превышало показатель в группе ТД и было достоверно выше, чем в контрольной (табл. 3, рис. 3).

Для определения вклада уровня мелатонина в варибельность ключевых параметров регенерации проведен множественный регрессионный анализ. В модель включали уровень мелатонина (пг/мл), возраст

Таблица 2 | Table 2

Динамика средней ploидности гепатоцитов крыс в онтогенезе | Dynamics of average hepatocyte ploidy in rats during ontogenesis

Плоидность Ploidy	Группа Group	6 месяцев 6 months	12 месяцев 12 months	18 месяцев 18 months	24 месяца 24 months
2n	Контроль Control	85,2±3,1	78,5±4,3###	72,1±5,6#	65,8±6,2###
	ТД Dark deprivation	88,9±2,8	84,3±3,9#	79,6±4,7#	74,1±5,1###
	ТД + мелатонин Dark deprivation + melatonin	83,5±3,5	76,8±4,8###	75,3±5,2	70,2±5,9#
4n	Контроль Control	12,5±2,8	18,3±3,9###	23,6±5,1#	28,9±5,8#
	ТД Dark deprivation	9,8±2,4	13,5±3,5#	17,2±4,2#	21,5±4,9###
	ТД + мелатонин Dark deprivation + melatonin	14,1±3,1	20,1±4,2###	21,4±4,8	25,7±5,5#
8n	Контроль Control	2,3±0,9	3,2±1,2	4,3±1,8	5,3±2,1
	ТД Dark deprivation	1,3±0,7	2,2±1,0	3,2±1,5	4,4±1,9#
	ТД + мелатонин Dark deprivation + melatonin	2,4±1,1	3,1±1,4	3,3±1,6	4,1±1,8

* – $p \leq 0.05$ по сравнению с контрольной группой того же возраста. # – $p \leq 0.05$ по сравнению с предыдущим возрастным периодом внутри той же группы. ### – $p \leq 0.0005$ по сравнению с предыдущим возрастным периодом внутри той же группы | * – $p \leq 0.05$ compared to the control group of the same age. # – $p \leq 0.05$ compared to the previous age period within the same group. ### – $p \leq 0.0005$ compared to the previous age period within the same group

Таблица 3 | Table 3

Динамика доли двуядерных гепатоцитов (%) в печени крыс в онтогенезе | Dynamics of the proportion of binucleated hepatocytes (%) in the liver of rats during ontogenesis

Возраст (месяцев) Age (months)	Контроль Control	ТД Dark deprivation	ТД + мелатонин Dark deprivation + melatonin
6	10,08±1,63	5,82±0,68*###	12,21±1,47●###
12	6,96±0,78###	2,88±0,50###	10,08±1,34●###
18	7,80±0,65#	2,98±0,61	9,71±2,28●
24	4,20±0,54###	1,99±0,40###	8,82±1,14●###

* – $p \leq 0.05$ по сравнению с контрольной группой того же возраста. ● – $p \leq 0.05$ по сравнению с группой ТД того же возраста. # – $p \leq 0.05$ по сравнению с предыдущим возрастным периодом внутри той же группы. ### – $p \leq 0.0005$ по сравнению с предыдущим возрастным периодом внутри той же группы | * – $p \leq 0.05$ compared to the control group of the same age. ● – $p \leq 0.05$ compared to the dark deprivation group of the same age. # – $p \leq 0.05$ compared to the previous age period within the same group. ### – $p \leq 0.0005$ compared to the previous age period within the same group

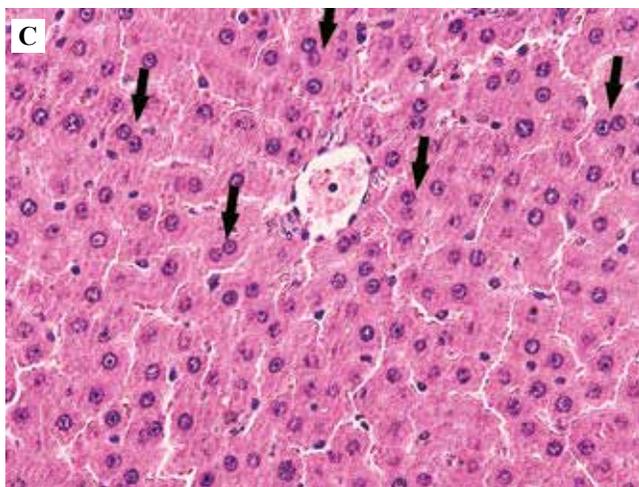
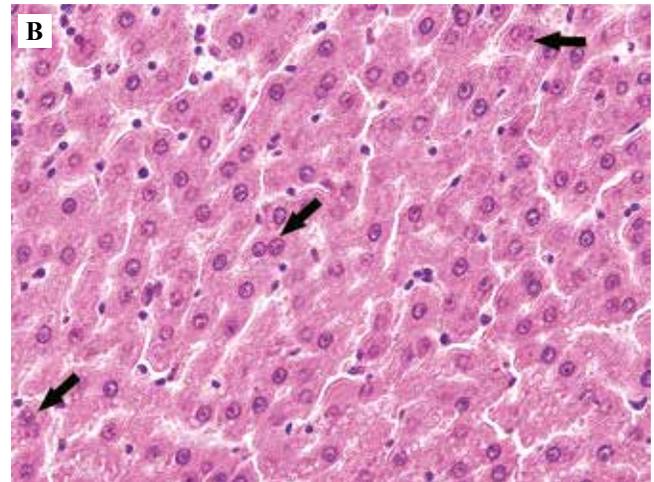
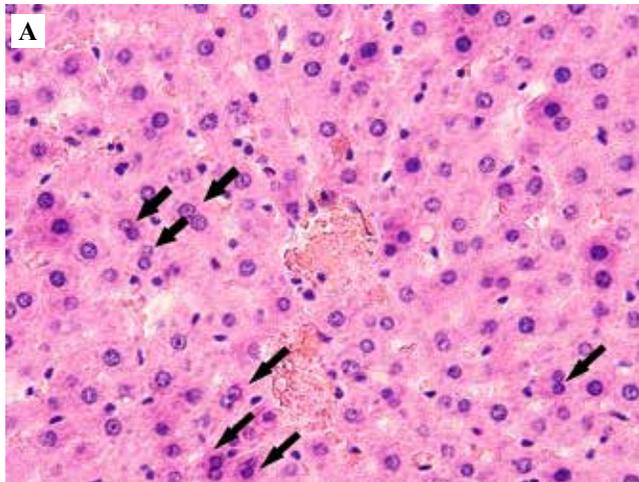


Рис. 3. Печень крыс в возрасте 18 месяцев.

А – контрольная группа, В – группа ТД, С – группа ТД + мелатонин. Двухъядерные гепатоциты (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 3. Livers of 18-month-old rats. А – control, В – dark deprivation group, С – dark deprivation + melatonin group. Binucleated hepatocytes (arrows). H&E stain, $\times 400$

(месяцев) и групповую принадлежность (категориальный предиктор) (табл. 4).

Регрессионный анализ демонстрирует, что уровень мелатонина является наиболее сильным независимым предиктором для доли двухъядерных гепатоцитов ($\beta=0,62$) и доли $8n$ клеток ($\beta=-0,58$), превосходя по силе влияния даже возрастной фактор. Это означает, что при прочих равных условиях (возраст и группа) более высокий уровень мелатонина статистически предсказывает большую долю двухъядерных гепатоцитов и меньшую долю полиплоидных клеток. Для индекса Ki-67 вклад мелатонина был статистически значимым, но менее выраженным, чем вклад возраста крыс и групповой принадлежности (фактор ТД).

Для выявления взаимосвязей между всеми исследованными клеточными параметрами проведен комплексный корреляционный анализ. Учитывая сильное влияние возраста на все параметры, рассчитывались коэффициенты частной корреляции Пирсона при фиксированном влиянии возраста.

Анализ корреляционной матрицы выявил сложную сеть статистически значимых взаимосвязей. Доля двухъядерных гепатоцитов демонстрировала сильную по-

ложительную связь с уровнем мелатонина ($r=0,79$, $p<0,001$), умеренную положительную связь с пролиферативной активностью ($r=0,42$, $p<0,001$) и сильную отрицательную связь с маркерами полиплоидизации: долей $8n$ клеток ($r=-0,81$, $p<0,001$) и средней плоидностью ($r=-0,78$, $p<0,001$). Параметры, характеризующие полиплоидизацию (доля $8n$ клеток и средняя плоидность), демонстрировали между собой очень сильную положительную корреляцию ($r=0,95$, $p<0,001$), что указывает на их тесную функциональную взаимосвязь и возможность использования любого из них как интегрального маркера процесса полиплоидизации.

Пролиферативная активность (Ki-67) показала наиболее слабые, но статистически значимые связи с другими параметрами. В частности, обнаружены положительная корреляция с долей двухъядерных гепатоцитов ($r=0,42$, $p<0,001$) и отрицательные корреляции с параметрами полиплоидии ($r=-0,38$ и $r=-0,42$, $p<0,01$) (табл. 5).

Для выявления латентных факторов, объясняющих совместную вариацию наблюдаемых переменных, проведен факторный анализ с варимакс-вращением (табл. 6).

Таблица 4 | Table 4

Результаты множественного регрессионного анализа. Зависимые переменные: параметры регенеративного потенциала |
Results of multiple regression analysis. Dependent variables: parameters of regenerative potential

Зависимая переменная Dependent variable	Предиктор Predictor	Стандартизированный коэффициент (β) Standardized coefficient (β)	t-значение t-value	p-значение p-value	Доля объясненной дисперсии (R ²) Proportion of variance explained (R ²)
Доля двуядерных гепатоцитов, % The proportion of binucleated hepatocytes, %	Модель Model	–	–	<0,001	0,71
	Мелатонин Melatonin	0,62	12,45	<0,001	
	Возраст Age	–0,28	–5,61	<0,001	
	Группа ТД Dark deprivation group	–0,15	–3,01	0,003	
	Группа ТД + мелатонин Dark deprivation + melatonin group	0,21	4,20	<0,001	
Доля 8n клеток, % Proportion of 8n cells, %	Модель Model	–	–	<0,001	0,67
	Мелатонин Melatonin	–0,58	–11,15	<0,001	
	Возраст Age	0,31	5,95	<0,001	
	Группа ТД Dark deprivation group	0,18	3,46	<0,001	
	Группа ТД + мелатонин Dark deprivation + melatonin group	–0,24	–4,61	<0,001	
Индекс Ki-67 Ki-67 index	Модель Model	–	–	<0,001	0,58
	Мелатонин Melatonin	0,18	3,15	0,002	
	Возраст Age	–0,65	–11,39	<0,001	
	Группа ТД Dark deprivation group	0,41	7,18	<0,001	
	Группа ТД + мелатонин Dark deprivation + melatonin group	–0,09	–1,58	0,115	

Модель проверена на мультиколлинеарность (VIF <2,0 для всех предикторов) | The model was tested for multicollinearity (VIF <2.0 for all predictors)

Таблица 5 | Table 5

Матрица частных корреляций (с контролем по возрасту) между клеточными параметрами регенеративного потенциала печени | Matrix of partial correlations (age-controlled) between cellular parameters of the liver regenerative potential

Параметр Parameter	Уровень мелатонина Melatonin level	Доля двуядерных гепатоцитов, % The proportion of binucleated hepatocytes, %	Индекс Ki-67 Ki-67 index	Доля 8n клеток The proportion of 8n cells	Средняя ploидность Average ploidy
Уровень мелатонина Melatonin level	1				
Доля двуядерных гепатоцитов % Proportion of binucleated hepatocytes, %	0,79***	1			
Индекс Ki-67 Ki-67 index	0,25*	0,42***	1		
Доля 8n клеток The proportion of 8n cells	–0,75***	–0,81***	–0,38**	1	
Средняя ploидность Average ploidy	–0,71***	–0,78***	–0,42***	0,95***	1

* – p≤0.05 по сравнению с контрольной группой того же возраста. ** – p≤0.005 по сравнению с контрольной группой того же возраста. *** – p≤0.0005 по сравнению с контрольной группой того же возраста | * – p≤0.05 compared to the control group of the same age. ** – p≤0.005 compared to the control group of the same age. *** – p≤0.0005 compared to the control group of the same age

Результаты факторного анализа (матрица факторных нагрузок после вращения Varimax) | Factor analysis results (factor loading matrix after Varimax rotation)

Параметр Parameter	Фактор 1 сенесценция Factor 1 senescence	Фактор 2 регенерация Factor 2 regeneration	Общность (h ²) Generality (h ²)
Доля 8n клеток Proportion of 8n cells	0,94	-0,18	0,91
Средняя ploидность Average ploidy	0,92	-0,21	0,89
Доля двуядерных гепатоцитов Proportion of binucleated hepatocytes	-0,24	0,87	0,81
Уровень мелатонина Melatonin level	-0,19	0,85	0,75
Индекс Ki-67 Ki-67 index	-0,31	0,58	0,43
Собственное значение Eigenvalue	2,45	1,63	–
Доля дисперсии, % Proportion of variance, %	49,0%	32,6%	81,6%

Анализ выявил два независимых фактора, которые в совокупности объясняют 81,6% общей дисперсии данных. Фактор 1 – сенесценция (49,0% дисперсии), высокие положительные нагрузки: доля 8n клеток (0,94), средняя ploидность (0,92) – отражает процесс клеточного старения через полиploидизацию.

Фактор 2 – регенерация (32,6% дисперсии), высокие положительные нагрузки: доля двуядерных гепатоцитов (0,87), уровень мелатонина (0,85), индекс Ki-67 (0,58) – отражает регенеративный потенциал печени.

Обсуждение

Полученные данные убедительно демонстрируют, что хронический десинхроноз, смоделированный посредством темновой депривации, не просто ускоряет возрастное снижение регенеративной функции печени, но и существенно изменяет клеточные стратегии ее поддержания, смещая баланс от физиологического обновления в сторону полиploидизации.

Наши сведения о прогрессирующем снижении уровня мелатонина в контрольной группе полностью согласуются с общепризнанной концепцией возрастной инволюции эпифиза [14]. Падение концентрации гормона с пиковых значений в 6 месяцев до минимальных в 24 месяца отражает постепенное угасание функции шишковидной железы, что рассматривается как один из интегральных маркеров старения организма. Однако, как показали результаты, темновая депривация вызывает не просто ускорение этого процесса, а острую супрессию синтеза мелатонина уже в молодом возрасте. Этот эффект является прямым следствием отсутствия темновой фазы – ключевого стимула для выработки мелатонина эпифизом [9]. Таким образом, хронический десинхроноз создает состояние перманентного тотального дефицита мелатонина, при котором орга-

низм лишается этого важнейшего хронобиотика и антиоксиданта на протяжении большей части жизни.

В группе ТД + мелатонин удалось не только полностью компенсировать индуцированный дефицит гормона, но и поддерживать его стабильную физиологическую концентрацию на всем протяжении эксперимента, нивелировав тем самым как эффект темновой депривации, так и естественную возрастную инволюцию. Стабильно высокий уровень мелатонина в возрасте 18 и 24 месяцев, достоверно превышающий таковой у стареющих животных контрольной группы, указывает на то, что экзогенный мелатонин может рассматриваться как мощное геропротекторное средство, способное корригировать один из фундаментальных механизмов старения.

Возрастное снижение индекса пролиферации Ki-67 в гепатоцитах крыс контрольной группы является ожидаемым и хорошо документированным феноменом, в основе которого лежат накопление повреждений ДНК, активация путей клеточного старения (p16INK4a, p21CIP1) и эпигенетические изменения [18, 19]. Тем не менее выявленная нами динамика в условиях ТД имеет более сложный, двухфазный характер. Компенсаторное повышение пролиферативной активности у молодых животных (6 и 12 месяцев) в группе ТД может быть интерпретировано как попытка органа противостоять стрессу, индуцированному десинхронозом. Постоянное освещение является мощным стресс-фактором, приводящим к оксидативному стрессу, нарушению метаболизма и, вероятно, субклиническому повреждению гепатоцитов [15]. В ответ на это печень молодых животных, еще обладающая значительным пролиферативным резервом, запускает механизмы компенсаторной регенерации, но уже к 18 месяцам пролиферативная активность в печени крыс группы ТД падает до уров-

ня контроля, а к 24 месяцам достигает минимальных значений.

В группе ТД + мелатонин пролиферативная активность на всех этапах исследования не отличалась от показателей животных контрольной группы или была ниже, чем в группе ТД. Это свидетельствует о том, что мелатонин, обладая мощным антиоксидантным и антистрессовым действием [10, 11], предотвращает необходимость в компенсаторной гиперпролиферации, тем самым способствуя сохранению пролиферативного резерва гепатоцитов и поддерживая гомеостаз на физиологическом уровне.

Полученные данные по динамике ploидности полностью соответствуют современной гипотезе, что полиплоидизация является не только зависимым от возраста процессом, но и адаптационным ответом на хронический стресс [3, 4]. В контрольной группе наблюдалось ожидаемое возрастное перераспределение: снижение доли диплоидных гепатоцитов (2n) и увеличение доли тетра- (4n) и октоплоидных (8n). Однако в группе ТД этот процесс был значительно усилен. Крайне высокая доля октоплоидных клеток (39,16% против 25,14% у контрольных животных к 24 месяцам) и максимальная средняя ploидность (5,16n) указывают на то, что темновая депривация выступает мощным катализатором полиплоидизации.

Этот факт можно объяснить несколькими взаимосвязанными механизмами. Во-первых, десинхроноз нарушает координацию между клеточным циклом и циркадными часами. Гены циркадного ритма тесно связаны с регуляцией ключевых точек клеточного цикла, и их дисфункция может приводить к нарушению цитокинеза, способствуя образованию двуядерных и впоследствии полиплоидных клеток [20]. Во-вторых, дефицит мелатонина лишает гепатоциты мощного антиоксиданта, что ведет к накоплению повреждений ДНК. Полиплоидизация в этом контексте может быть стратегией выживания, позволяющей клетке с множественными копиями генома поддерживать функцию в условиях стресса и избегать апоптоза [9]. Однако эта стратегия имеет и неблагоприятный аспект: полиплоидные клетки, особенно октоплоидные, обладают пониженной способностью к пролиферации и чаще вступают на путь сенесценции [21, 22]. Таким образом, выявленная гиперполиплоидизация в группе ТД может рассматриваться как маркер ускоренного старения и снижения пластичности печени. Применение мелатонина полностью предотвратило это перераспределение. Профиль ploидности в группе ТД + мелатонин был максимально приближен к физиологическому, а доля высокоploидных клеток достоверно ниже, чем в группе ТД. Это прямо указывает на то, что мелатонин, восстанавливая циркадную регуляцию и обеспечивая антиоксидантную защиту, смещает клеточный баланс от стратегии выживания через полиплоидизацию обратно к стратегии поддержания пролиферативной компетентности.

Возрастное и стресс-индуцированное снижение регенеративного потенциала печени, согласно полученным результатам, в первую очередь проявляется в изменении пула двуядерных гепатоцитов. Прогрессивное снижение доли этих клеток у животных в контроле согласуется с материалами литературы [8] и отражает общую возрастную инволюцию. Однако катаболический эффект темновой депривации был выражен намного сильнее: доля двуядерных гепатоцитов в группе ТД была достоверно ниже на всех этапах онтогенеза, чем в группе контроля. В группе ТД + мелатонин доля двуядерных гепатоцитов не снижалась с возрастом и оставалась стабильно высокой, существенно превышая показатели как группы ТД, так и контрольной группы в возрасте 24 месяцев. Это позволяет рассматривать двуядерные гепатоциты не просто как пассивный промежуточный продукт незавершенного митоза, а как динамичный, регулируемый пул функционально значимых клеток, находящийся под строгим контролем циркадной системы и мелатонина.

Сильнейшая положительная корреляция между уровнем мелатонина и долей двуядерных гепатоцитов ($r=0,79$), выявленная в регрессионном и корреляционном анализе, подтверждает такую гипотезу. Можно предположить несколько механизмов этого влияния. Во-первых, мелатонин, регулируя экспрессию часовых генов в печени, может напрямую влиять на молекулярные машины, контролирующие цитокинез. Во-вторых, его антиоксидантные свойства могут защищать клетки от повреждений, которые делают завершение митоза невозможным. В-третьих, поддерживая пул двуядерных гепатоцитов, мелатонин сохраняет альтернативный путь для обновления паренхимы. Двуядерный гепатоцит, в зависимости от сигналов микроокружения, может либо завершить митоз, дав два диплоидных потомка, либо пройдя через эндомитоз, стать полиплоидным [6, 7]. Таким образом, высокий пул двуядерных гепатоцитов – это индикатор высокой пластичности печеночной ткани, ее готовности к регенерации по разным сценариям. Мелатонин, поддерживая этот пул, фактически сохраняет «молодость» и гибкость регенеративного ответа печени.

Информативными оказались результаты факторного анализа, который выявил два независимых латентных фактора, объясняющих более 80% общей дисперсии данных.

Фактор 1, сенесценция, с высокими нагрузками по доле 8n клеток и средней ploидности, интегрально отражает процесс клеточного старения. Высокие значения по этому фактору характерны для старых животных и, что особенно важно, для группы ТД, что подтверждает роль десинхроноза как драйвера ускоренного старения.

Фактор 2, регенерация, с высокими нагрузками по доле двуядерных гепатоцитов и уровню мелатонина и умеренной по индексу Ki-67, отражает собственно регенеративный потенциал органа. Высокие значения

по этому фактору ассоциированы с молодым возрастом и, что критически важно, с показателями группы животных, получавших мелатонин.

Отрицательные нагрузки параметров полиплоидизации на факторе регенерация и положительные на факторе сенесценция (и наоборот для параметров регенеративного пула) демонстрируют антагонистическую взаимосвязь двух процессов. Это означает, что в стареющей печени, особенно в условиях десинхроноза, происходит системный сдвиг от регенеративной стратегии к сенесцентной. Мелатонин же, судя по результатам группы ТД + мелатонин, способен противодействовать данному сдвигу, поддерживая систему в состоянии, характерном для более молодого возраста.

Заключение

Хронический десинхроноз (темновая депривация) действует как модель ускоренного старения печени, вызывая преждевременное снижение митотической активности, патологическую полиплоидизацию и сокращение пула двуядерных гепатоцитов. Дефицит мелатонина является центральным звеном в патогенезе этих нарушений, что подтверждается его сильнейшими корреляциями с ключевыми клеточными параметрами. Экзогенный мелатонин не просто корригирует вызванные десинхронозом нарушения, а активно модулирует клеточный гомеостаз, поддерживая фенотип печени, характерный для более молодого возраста. Его способность сохранять пул двуядерных гепатоцитов указывает на уникальный механизм поддержания регенеративной пластичности органа. Многомерный анализ статистически подтвердил существование двух антагонистических процессов – регенерации и сенесценции, баланс между которыми определяет специфику регенеративного потенциала печени на онтогенезе и эффективно смещается в благоприятную сторону под действием мелатонина. Таким образом, длительная терапия мелатонином может рассматриваться как перспективная геропротекторная стратегия для замедления возрастного снижения функции печени и профилактики связанных с возрастом гепатопатий, особенно в условиях современного образа жизни, сопряженного с широко распространенным «световым загрязнением» и циркадным десинхронозом.

Ограничения исследования

В статье описаны клеточные параметры, но нет данных о биохимических показателях крови (АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза) или о функциональных тестах печени. Неизвестно, насколько выявленные клеточные изменения коррелировали с нарушением синтетической или детоксикационной функции органа.

Исследование проведено на самцах крыс. Это стандартный подход для исключения влияния эстрального цикла у самок, но он ограничивает экстраполяцию результатов на оба пола, поскольку известно о половых различиях в метаболизме и реакции на мелатонин.

Постоянное освещение – мощный, но крайний вариант десинхроноза. Реальные условия жизни человека (сменная работа, «световое загрязнение», джетлаг) обычно подразумевают менее выраженный, но хронический сдвиг ритмов. Неясно, в какой мере модель темновой депривации воспроизводит эти ситуации.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Д.А. Арешидзе.
Сбор и обработка материала – М.А. Козлова, А.И. Ануркина.
Написание текста – Д.А. Арешидзе.
Редактирование – Д.А. Арешидзе.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – D.A. Areshidze.
Collected the data and performed the analysis – M.A. Kozlova, A.I. Anurkina.
Wrote the paper – D.A. Areshidze.
Edited the manuscript – D.A. Areshidze.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Kim JY, Choi H, Kim HJ, Jee Y, Noh M, Lee MO. Polyploidization of hepatocytes: insights into the pathogenesis of liver diseases. *Biomol Ther (Seoul)*. 2022;30(5):391–8. DOI: 10.4062/biomolther.2022.070.
2. Matsumoto T, Wakefield L, Tarlow BD, Grompe M. In vivo lineage tracing of polyploid hepatocytes reveals extensive proliferation during liver regeneration. *Cell Stem Cell*. 2020;26(1):34–47.e3. DOI: 10.1016/j.stem.2019.11.014.
3. Donne R, Saroul-Ainama M, Cordier P, Celton-Morizur S, Desdouets C. Polyploidy in liver development, homeostasis and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(7):391–403. DOI: 10.1038/s41575-020-0284-x.
4. Zhang S, Zhou K, Luo X, Li L, Tu HC, Sehgal A et al. The polyploid state plays a tumor-suppressive role in the liver. *Dev Cell*. 2018;44(4):447–59.e5. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.01.010.
5. Wilson SR, Duncan AW. The ploidy state as a determinant of hepatocyte proliferation. *Semin Liver Dis*. 2023;43(4):460–71. DOI: 10.1055/a-2211-2144.
6. Wang MJ, Chen F, Lau JTY, Hu YP. Hepatocyte polyploidization and its association with pathophysiological processes. *Cell Death Dis*. 2017;8(5):e2805. DOI: 10.1038/cddis.2017.167.
7. Wang B, Zhao L, Fish M, Logan CY, Nusse R. Self-renewing diploid Axin2(+) cells fuel homeostatic renewal of the liver. *Nature*. 2015;524(7564):180–5. DOI: 10.1038/nature14863.
8. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):40–55. DOI: 10.1038/s41575-020-0342-4.
9. Anisimov VN. Light pollution, reproductive function and cancer risk. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006;27(1-2):35–52. PMID: 16648818.
10. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B. Mitochondria: central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions. *Molecules*. 2018;23(2):509. DOI: 10.3390/molecules23020509.

11. *Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC et al.* Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(16):2997–3025. DOI: 10.1007/s00018-014-1579-2.
12. *Hong F, Pan S, Guo Y, Xu P, Zhai Y.* PPARs as nuclear receptors for nutrient and energy metabolism. *Molecules.* 2019;24(14):2545. DOI: 10.3390/molecules24132545.
13. *Sun H, Wang X, Chen J, Song K, Gusdon AM, Li L et al.* Melatonin improves non-alcoholic fatty liver disease via MAPK-JNK/P38 signaling in high-fat-diet-induced obese mice. *Lipids Health Dis.* 2016;15(1):202. DOI: 10.1186/s12944-016-0370-9.
14. *Karasek M.* Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol.* 2004;39(11-12):1723–9. DOI: 10.1016/j.exger.2004.04.012.
15. *Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A et al.* Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(43):18664–9. DOI: 10.1073/pnas.1008734107.
16. *Автандилов Г.Г.* Диагностическая медицинская плоидометрия: Учебное пособие. Москва: Медицина, 2006. 192 с. *Avtandilov GG.* Diagnostic medical ploidyometry: A study guide. Moscow: Meditsina; 2006. 192 p. (In Russ.).
17. *Rubin Grandis J, Melhem MF, Barnes EL, Tweardy DJ.* Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 1996;78(6):1284–92. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960915)78:6<1284::AID-CNCR17>3.0.CO;2-X.
18. *Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C et al.* Cellular senescence: defining a path forward. *Cell.* 2019;179(4):813–27. DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.005.
19. *López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G.* Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell.* 2023;186(2):243–78. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
20. *Reinke H, Asher G.* Crosstalk between metabolism and circadian clocks. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(4):227–41. DOI: 10.1038/s41580-018-0096-9.
21. *Meijnikman AS, Herrema H, Scheithauer TPM, Kroon J, Nieuw-dorp M, Groen AK.* Evaluating causality of cellular senescence in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep.* 2021;3(4):100301. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100301.
22. *Wang MJ, Chen F, Lau JTY, Hu YP.* Hepatocyte polyploidization and its association with pathophysiological processes. *Cell Death Dis.* 2017;8(5):e2805. DOI: 10.1038/cddis.2017.167.

Информация об авторах

Давид Александрович Арешидзе – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией патологии клетки НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Мария Александровна Козлова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии клетки НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Анна Игоревна Ануркина – научный сотрудник лаборатории патологии клетки НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Author information

David A. Areshidze – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Cell Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0003-3006-6281>

Maria A. Kozlova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Cell Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0001-6251-2560>

Anna I. Anurkina – Researcher, Laboratory of Cell Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0009-0003-0011-1114>

Сравнительный анализ иммунного статуса у женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриальным и овариальным факторами

Д.Н. Масалимова¹, Л.М. Михалева¹, М.Р. Оразов², С.А. Михалев³,
В.В. Печникова¹, О.А. Парфенова¹, А.В. Ильичев¹, Е.В. Кавтеладзе⁴, З.В. Гиоева¹

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

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

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

⁴ ООО «МедИнСервис» Центр репродукции и генетики «Нова Клиник», Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Успешная имплантация бластоцисты в эндометрий – сложный процесс, основанный на гормональной регуляции и иммунных взаимодействиях в эндометрии. Клетки иммунитета в эндометрии формируют иммунную толерантность к частично чужеродному эмбриону при сохранении защитной функции. Нарушения баланса, вызванные хроническим воспалением, изменениями в гормональных рецепторах или неправильным созреванием эндометрия, снижают его восприимчивость и способствуют развитию бесплодия. Цель исследования – провести сравнительный анализ иммунного статуса у женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриальным и овариальным факторами.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование за период с 2021 по 2024 год. В исследование были включены 156 пациенток репродуктивного возраста. В 1-ю группу вошли пациентки с эндометриальным фактором инфертильности (n=66), во 2-ю группу – с овариальным фактором инфертильности (n=54). Группу сравнения составили женщины с бесплодием, ассоциированным с мужским фактором, проходившие обследование перед процедурой экстракорпорального оплодотворения (n=36). Для иммуногистохимического исследования у пациенток осуществляли забор эндометрия методом пайпель-биопсии.

Результаты. Анализ результатов иммуногистохимического исследования выявил, что у пациенток с эндометриальным фактором инфертильности наблюдаются достоверно более высокие значения иммунных маркеров (CD138+, CD56+, CD68+, CD4+, CD8+) в средней стадии фазы пролиферации, в то время как у пациенток с овариальным фактором отмечается наибольшее количество иммунокомпетентных клеток (CD56+, CD20+, CD8+) в средней стадии фазы секреции.

Заключение. Проведенный нами анализ выявил отличия в иммунокомпетентных клетках при эндометриальном и овариальном факторах бесплодия. Повышение плазмочитов, НК-клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов отражает хроническое воспаление, являющееся одним из ключевых патологических звеньев инфертильности. Идентификация ключевых иммунных изменений может стать основой для разработки новых методов диагностики и терапии, направленных на восстановление восприимчивости эндометрия и повышение эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: иммунный статус, хронический эндометрит, эндометриоидные кисты яичников, инфертильность

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

Для цитирования: Масалимова Д.Н., Михалева Л.М., Оразов М.Р., Михалев С.А., Печникова В.В., Парфенова О.А., Ильичев А.В., Кавтеладзе Е.В., Гиоева З.В. Сравнительный анализ иммунного статуса у женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриальным и овариальным факторами. Клини. эксп. морфология. 2026;15(1):64–73. DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.64-73.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 21.11.2025. Получена после рецензирования 02.12.2025. Принята в печать 10.12.2025.

Endometrial immune status in young women with endometrial and ovarian infertility factors: a comparative study

D.N. Masalimova¹, L.M. Mikhaleva¹, M.R. Orazov², S.A. Mikhalev³,
V.V. Pechnikova¹, O.A. Parfenova¹, A.V. Ilyichev¹, E.V. Kavteladze⁴, Z.V. Gioeva¹

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of "Petrovsky National Research Center of Surgery", Moscow, Russia

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ LLC Nova Clinic Center for Reproductive Medicine and Genetics, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Successful blastocyst implantation in the endometrium is a difficult process based on hormonal regulation and immune interactions in the endometrium. Immune cells in the endometrium form immune tolerance to a partially foreign embryo while maintaining its protective function. Imbalances caused by chronic inflammation, changes in hormone receptors, or abnormal endometrial maturation reduce its receptivity and contribute to infertility. The research aimed to compare the immune status of women with endometrial and ovarian factors of infertility.

Materials and methods. The retrospective study from 2021 to 2024 involved 156 patients of reproductive age. Group 1 included patients with endometrial infertility (n=66), whereas group 2 comprised patients with ovarian infertility (n=54). The comparison group consisted of women with male-factor infertility who underwent examination prior to IVF (n=36). Pathomorphological and immunohistochemical studies were performed on endometrial samples collected from patients using pipelle biopsy.

Results. Patients with endometrial infertility factor had significantly higher levels of immune markers (CD138+, CD56+, CD68+, CD4+, CD8+) in the middle stage of the proliferation phase, while patients with ovarian factor had the highest number of immunocompetent cells (CD56+, CD20+, CD8+) in the middle stage of the secretion phase.

Conclusion. Our analysis revealed differences in immunocompetent cells in endometrial and ovarian infertility factors. An increase in the number of plasma cells, NK cells, macrophages, and T lymphocytes reflects chronic inflammation, a key pathological mechanism underlying infertility. Identifying key immune changes could provide a basis for the development of new diagnostic and therapeutic approaches aimed at restoring endometrial receptivity and increasing ART effectiveness.

Keywords: immune status, chronic endometritis, endometrioid ovarian cysts, infertility

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

For citation: Masalimova D.N., Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Mikhalev S.A., Pechnikova V.V., Parfenova O.A., Ilyichev A.V., Kavteladze E.V., Gioeva Z.V. Endometrial immune status in young women with endometrial and ovarian infertility factors: a comparative study. Clin. exp. morphology. 2026;15(1)64–73 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.64-73.

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

Received 21.11.2025. **Received in revised form** 02.12.2025. **Accepted** 10.12.2025.

Введение

Беременность представляет собой уникальное биологическое состояние симбиоза матери и плода, для успешного протекания которого необходима точная иммунологическая регуляция, предотвращающая реакции отторжения и контролирующая инвазию трофобласта в эндометрий. Ключевым элементом этого процесса является эндометрий, играющий важную роль в формировании иммунологической толерантности [1, 2]. Иммунокомпетентные клетки эндометрия претерпевают кардинальные изменения в ходе нормального менструального цикла, а также участвуют в иммунной защите слизистой оболочки матки, процессах децидуализации и имплантации эмбриона [3].

Хронический эндометрит (ХЭ) и эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ) нарушают тонкий иммунологический баланс, что может привести к снижению восприимчивости эндометрия и развитию infertility.

При ХЭ наблюдаются усиленная воспалительная реакция, изменения в составе иммунокомпетентных клеток и нарушение продукции цитокинов, что ведет к ухудшению функции эндометрия и повышенному риску репродуктивных неудач [4]. ЭКЯ также связаны с иммунной дисрегуляцией в репродуктивной системе, влияющей на гормональный фон и эндометриальную среду [5].

Понимание различий в иммунном статусе эндометрия у женщин с патологией эндометрия и яичников важно для разработки более эффективных подходов к диагностике и лечению причин infertility. В данном исследовании проведен сравнительный анализ иммунного ландшафта эндометрия у женщин с эндометриальным и овариальным факторами нарушения репродукции.

Материалы и методы

Нами было проведено ретроспективное исследование за период с 2021 по 2024 год в ГКБ № 31

им. академика Г.М. Савельевой и Центре репродукции и генетики «Нова Клиник». В работу включены 156 пациенток репродуктивного возраста (средний возраст $34,6 \pm 4,16$ года). 1-я группа представлена пациентками с бесплодием, ассоциированным с эндометриальным фактором (в анамнезе хронический эндометрит, железистые полипы эндометрия) ($n=66$). 2-я группа – пациентки с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом III–IV стадии (эндометриодные кисты яичников) ($n=54$). В группу сравнения ($n=36$) были отобраны женщины с бесплодием, ассоциированным с мужским фактором, готовящиеся к процедуре экстракорпорального оплодотворения. Все женщины, вошедшие в данное исследование, подписали добровольное информированное согласие. Работа одобрена этическим комитетом Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского (протокол № 5 от 23.05.2025).

Забор диагностического материала осуществляли методом пайпель-биопсии на 8–10-й день менструального цикла (в среднюю стадию фазы пролиферации), а также на 19–22-й день менструального цикла (предполагаемый период окна имплантации).

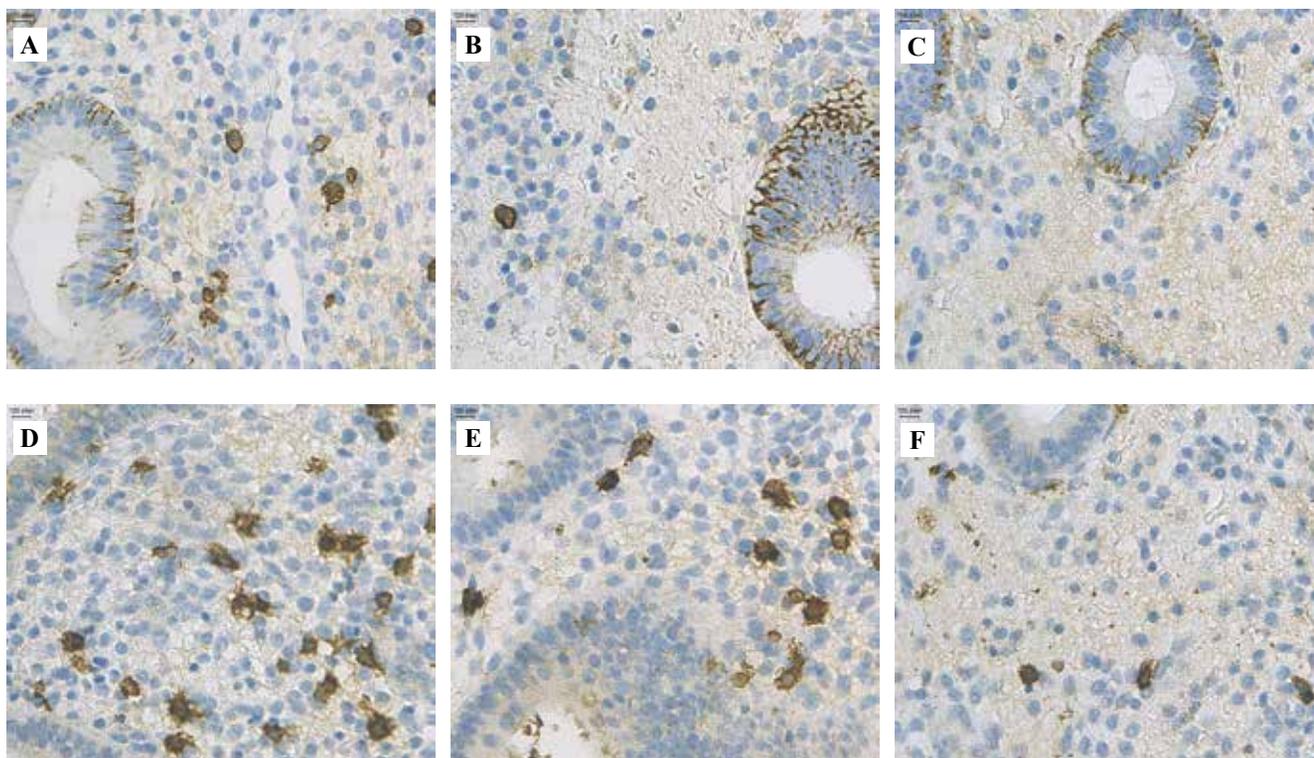
Проводили стандартную гистологическую обработку материала и окрашивание срезов гематоксилином и эозином, далее полученные гистологические препараты изучали под световым бинокулярным микроскопом DLMB (Leica Microsystems, Германия) при помощи программы ImageScoreM (Leica Microsystems, Германия). Иммуногистохимическое окрашивание проводилось в иммуностейнере Ventana BenchMark Ultra IHdSH (Roche, США). Были исполь-

зованы антитела Roche/Ventana CONFIRM™ anti-CD4 (SP35) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Ready-To-Use), Roche/Ventana CONFIRM™ anti-CD8 (SP57) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Ready-To-Use), Roche/Ventana CONFIRM™ anti-CD20 (L26) Primary Antibody (Ready-To-Use), CELL MARQUE CD56 (MRQ-42) Rabbit Monoclonal Antibody (Ready-To-Use), Roche/Ventana CONFIRM™ anti-CD68 (KP-1) Primary Antibody (Ready-To-Use), CELL MARQUE CD138/syndecan-1 (B-A38) Mouse Monoclonal Antibody (Ready-To-Use). Подсчет иммунопозитивных клеток проводили в 10 неперекрывающихся полях зрения при 400-кратном увеличении с помощью микроскопа Leica DMLB (Leica Microsystems, Германия) и цифровой камеры Leica DFC420 (Leica Microsystems, Германия).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием параметрических и непараметрических методов анализа с помощью программы Jamovi v 2.3 (The jamovi project (2020), Австралия). Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (25-й и 75-й процентиля, Q1 и Q3). Для анализа количественных признаков применяли критерий Краскела–Уоллиса с дальнейшим проведением апостериорных попарных сравнений Двасса–Стила–Кричлоу–Флигнера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке иммунного ландшафта эндометрия нами подсчитано количество иммунопозитивных клеток в фазу пролиферации (рис. 1, табл. 1) и в фазу секреции (рис. 2, табл. 2).



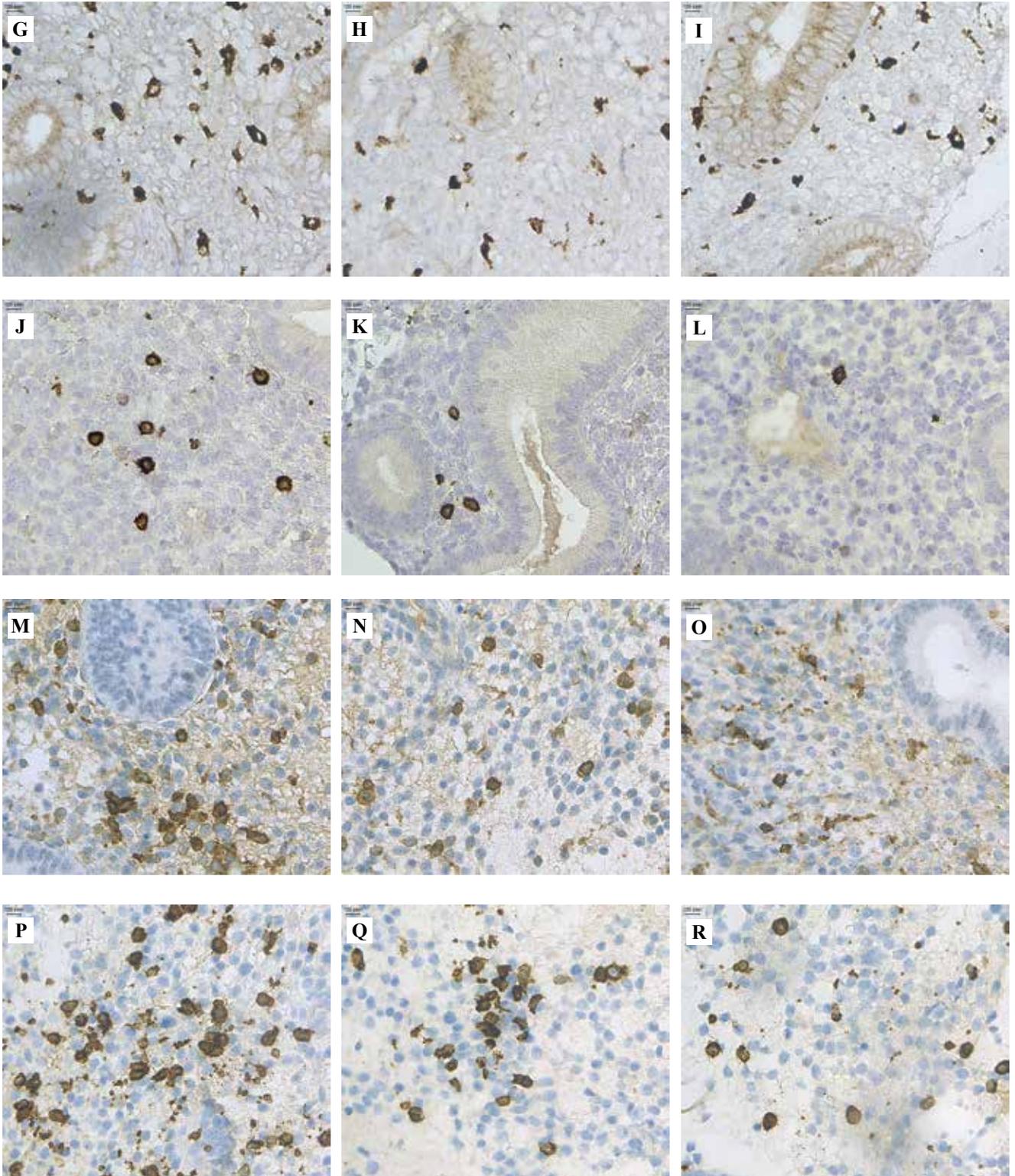


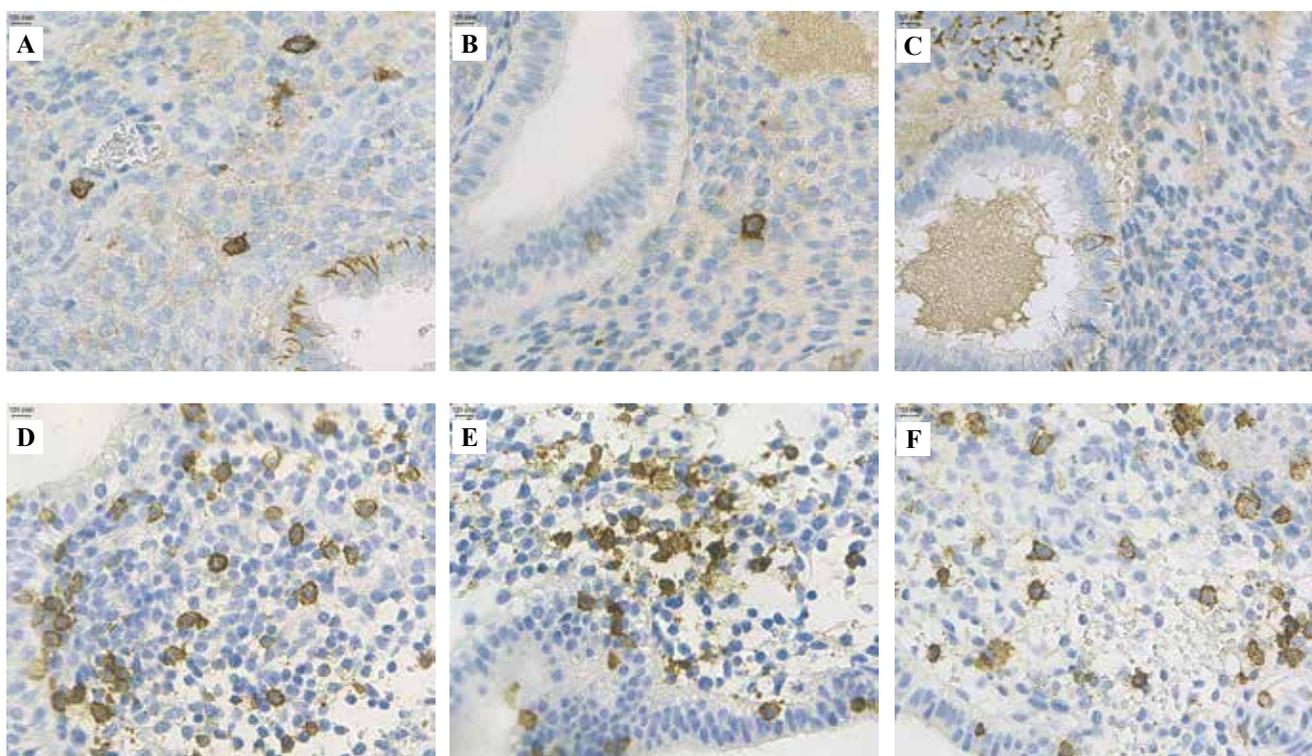
Рис. 1. Иммуногистохимическая реакция с маркерами CD138 (А, В, С), CD56 (D, E, F), CD68 (G, H, I), CD20 (J, K, L), CD4 (M, N, O), CD8 (P, Q, R) в эндометрии в среднюю стадию фазы пролиферации у пациенток 1-й группы (А, D, G, J, M, P), 2-й группы (В, E, H, K, N, Q), пациенток группы сравнения (С, F, I, L, O, R). ×400

Fig. 1. Immunohistochemical reaction with markers CD138 (A, B, C), CD56 (D, E, F), CD68 (G, H, I), CD20 (J, K, L), CD4 (M, N, O), CD8 (P, Q, R) in the endometrium in the middle stage of the proliferation phase in patients in group 1 (A, D, G, J, M, P), group 2 (B, E, H, K, N, Q), and the comparison group (C, F, I, L, O, R). ×400

Сравнительная характеристика числа иммунокомпетентных клеток в поле зрения в фазу пролиферации (Me [Q1; Q3]) | Comparative characteristics of the number of immunocompetent cells in the visual field in the proliferation phase (Me [Q1; Q3])

	1-я группа (эндометриальный фактор) Group 1 (endometrial infertility factor) n=66	2-я группа (овариальный фактор) Group 2 (ovarian infertility factor) n=54	3-я группа (группа сравнения) Group 3 (comparison group) n=36
CD138+	5,0 (3,0; 5,75) p1-p2=0,001 p1-p3=0,001	1 (0,0; 2,75) p2-p3=0,003	0 (0,0; 0,0)
CD56+	27 (24,0; 32,8) p1-p2=0,001 p1-p3=0,001	16,0 (12,5; 21,8) p2-p3=0,049	10,0 (8,0; 15,0)
CD68+	12,0 (10,0; 16,5) p1-p2=0,037 p1-p3=0,001	8,0 (5,25; 12,8) p2-p3=0,001	4,0 (3,0; 4,0)
CD20+	6,0 (3,25; 17,5) p1-p2=0,721 p1-p3=0,001	6,0 (3,0; 9,0) p2-p3=0,001	1,0 (1,0; 2,0)
CD4+	16,0 (12,5; 20,0) p1-p2=0,001 p1-p3=0,027	12,0 (8,25; 15,0) p2-p3=0,506	12 (10,0; 14,0)
CD8+	25,0 (15,5; 29,3) p1-p2=0,005 p1-p3=0,001	18,0 (10,3; 19,8) p2-p3=0,001	7,0 (6,0; 10,0)

p1 – группа с эндометриальным фактором infertility, p2 – группа с овариальным фактором infertility, p3 – группа сравнения | p1 – group 1, p2 – group 2, p3 – group 3



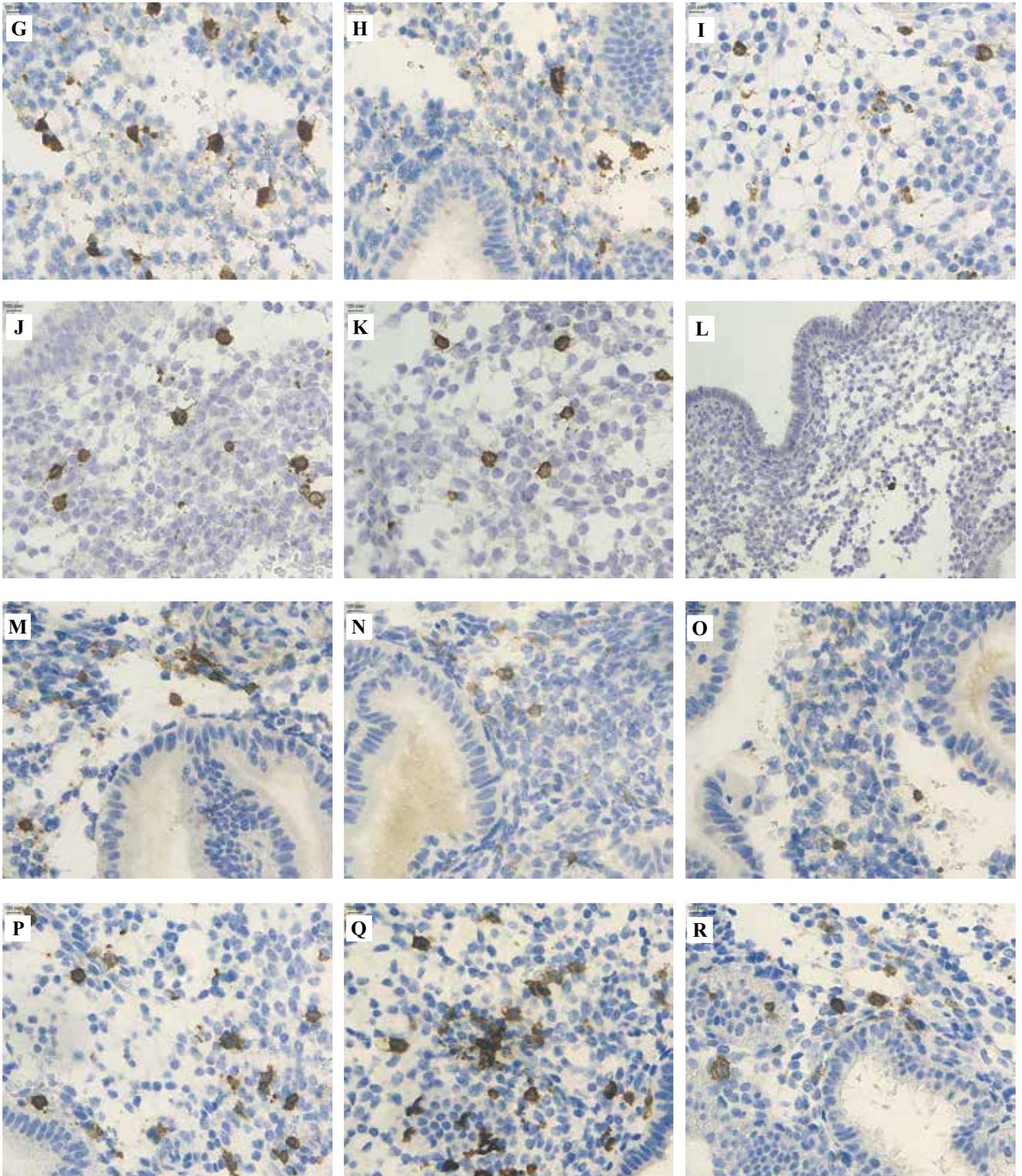


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция с маркерами CD138 (А, В, С), CD56 (D, E, F), CD68 (G, H, I), CD20 (J, K, L), CD4 (M, N, O), CD8 (P, Q, R) в эндометрии в среднюю стадию фазы секреции у пациенток 1-й группы (А, D, G, J, M, P), 2-й группы (В, E, H, K, N, Q), пациенток группы сравнения (С, F, I, L, O, R). ×400

Fig. 2. Immunohistochemical reaction with markers CD138 (A, B, C), CD56 (D, E, F), CD68 (G, H, I), CD20 (J, K, L), CD4 (M, N, O), CD8 (P, Q, R) in the endometrium in the middle stage of the secretory phase in patients in group 1 (A, D, G, J, M, P), group 2 (B, E, H, K, N, Q), and the comparison group (C, F, I, L, O, R). ×400

Сравнительная характеристика числа иммунокомпетентных клеток в поле зрения в фазу секреции (Me [Q1; Q3]) | Comparative characteristics of the number of immunocompetent cells in the visual field in the secretion phase (Me [Q1; Q3])

	1-я группа (эндометриальный фактор) Group 1 (endometrial infertility factor) n=66	2-я группа (овариальный фактор) Group 2 (ovarian infertility factor) n=54	3-я группа (группа сравнения) Group 3 (comparison group) n=36
CD138+	1,0 (1,0; 5,0) p1-p2=0,622 p1-p3=0,001	1,5 (0,0; 2,25) p2-p3=0,001	0 (0,0; 0,0)
CD56+	29,5 (24,0; 52,0) p1-p2=0,834 p1-p3=0,323	36,0 (23,8; 52,3) p2-p3=0,092	28,0 (19,0; 33,0)
CD68+	6,0 (4,0; 9,0) p1-2=0,001 p1-3=0,001	3,0 (1,75; 4,25) p2-3=0,909	3,0 (2,0; 3,0)
CD20+	6,0 (4,0; 9,0) p1-2=0,062 p1-3=0,435	7,0 (3,75; 9,25) p2-3=0,010	2,0 (1,0; 3,0)
CD4+	4,0 (4,0; 5,0) p1-2=0,912 p1-3=0,857	3,5 (1,0; 3,5) p2-3=0,437	3 (2,0; 5,0)
CD8+	12,5 (9,0; 23,0) p1-2=0,009 p1-3=0,222	22,0 (15,0; 30,0) p2-3=0,001	10,0 (4,0; 16,0)

p1 – группа с эндометриальным фактором infertility, p2 – группа с овариальным фактором infertility, p3 – группа сравнения | p1 – group 1, p2 – group 2, p3 – group 3

При попарном сравнении исследуемых групп в фазу пролиферации были выявлены статистически значимые различия в количестве CD138+, CD8+ во всех исследуемых группах. Достоверные различия обнаружены в количестве CD68+ и CD20+ в 1-й и 2-й группах относительно группы сравнения, в количестве CD56+ в 1-й группе относительно 2-й и 3-й групп и в количестве CD4+ в 1-й группе относительно 2-й группы.

При попарном сравнении исследуемых групп в фазу секреции были установлены статистически значимые различия в количестве CD138+ в 1-й и 2-й группах относительно группы сравнения. Достоверные различия зафиксированы в количестве CD68+ в 1-й и 2-й группах относительно группы сравнения, в количестве CD20+, CD8+ в 1-й группе относительно 3-й группы. Статистически значимые различия в исследуемых группах при сравнении количества CD56+ клеток не обнаружены.

Обсуждение

В данном исследовании установлено, что число CD138+ клеток у пациенток с ХЭ (1-я группа) оказалось достоверно выше в фазу пролиферации, чем у пациенток с ЭКЯ (2-я группа) и в группе сравнения. Эти результаты свидетельствуют о наличии более

выраженного воспаления у пациенток 1-й группы. В фазу секреции уровень CD138+ клеток у пациенток 1-й и 2-й групп был достоверно выше, чем у группы сравнения, что говорит о персистирующей активности плазмочитов на протяжении менструального цикла. Обнаружение повышения числа CD138+ клеток у 48% пациенток с ЭКЯ (n=26) дополнительно показывает наличие воспалительного компонента при эндометриозе яичников, хотя и с меньшей степенью выраженности, чем при ХЭ. Полученные нами данные подтверждают теорию патогенетической роли плазматических клеток в хроническом воспалении эндометрия. У пациенток с ХЭ, по данным исследований, повышенное количество плазмочитов связано с нарушениями репродуктивной функции и служит маркером тяжести воспаления [6, 7]. Эндометриоидные кисты яичников в свою очередь демонстрируют меньшую выраженность иммунного ответа на уровне плазмочитарных клеток [8].

Известно, что НК-клетки могут играть ключевую роль в регуляции инвазии трофобласта, их количество в эндометрии увеличивается после наступления овуляции [9, 10], что коррелирует с полученными нами данными об увеличении числа CD56+ клеток в фазу секреции во всех исследуемых группах. Однако в фазу пролиферации нами было установлено, что количе-

ство CD56+ клеток достоверно выше у пациенток 1-й и 2-й групп относительно группы сравнения, что может указывать на фазовую специфичность иммунного ответа при хроническом воспалении [11].

Считается, что макрофаги активно участвуют на различных этапах ремоделирования репродуктивной ткани, особенно во время децидуализации и наступления беременности [12]. В нашем исследовании установлено достоверное повышение экспрессии CD68+ клеток в эндометрии фазы пролиферации у пациенток 1-й и 2-й групп по отношению к группе сравнения. Эндометриоз вызывает постоянный приток моноцитов, которые дифференцируются в макрофаги, онтогенетически отличающиеся от макрофагов брюшной полости [13]. В фазу секреции наблюдалось значимое повышение CD68+ клеток у пациенток 1-й группы по сравнению с пациентками 2-й и 3-й групп. Это может быть связано с нарушенной поляризацией макрофагов, что способствует изменению и усилению провоспалительного микроокружения в зоне интерфейса мат-плод (область, где материнские ткани и плод физически и иммунологически контактируют, в первую очередь через децидуальную оболочку и ворсинчатый хорион) на ранних этапах гестации, что приводит к неудачной имплантации эмбриона и нарушению течения беременности [14].

В нашем исследовании количество CD20+ клеток было достоверно выше у пациенток 1-й и 2-й групп в фазу пролиферации. При нормальных условиях лимфоциты в строме эндометрия преимущественно представлены Т-клетками, тогда как В-лимфоциты составляют лишь около 1% от общего количества лейкоцитов. Эти В-лимфоциты обычно локализуются в лимфоидных агрегатах базального слоя эндометрия. Тем не менее при ХЭ наблюдается аномальная пролиферация В-лимфоцитов, что приводит к их неравномерному распределению в строме эндометрия за пределами лимфоидных агрегатов [15]. В фазу секреции значимое повышение CD20+ клеток было выявлено во 2-й группе, что может быть обусловлено аномальной местной иммунной средой при эндометриозе, которая создает условия для пролиферации и выживания эктопической эндометриальной ткани вне матки. В эндометрии женщин с эндометриозом яичников наблюдаются специфические иммунные признаки, одним из которых является появление CD20+ клеток, часто встречающихся при хроническом эндометрите. Эти иммунные клетки участвуют в формировании воспалительной микро-среды [16].

В фазу пролиферации в функциональном слое эндометрия обнаружены преимущественно цитотоксические Т-лимфоциты CD8+ [10]. Активная CD8+ Т-лимфоцитов с цитотоксическим эффектом происходит на протяжении ранних и средних стадий пролиферативной фазы менструального цикла, что играет ключевую роль в поддержании иммунитета. Увеличение цитотоксической активности способствует защите

материнской среды от патогенов до имплантации эмбриона. По мере повышения концентрации эстрогенов перед овуляцией активность цитотоксических Т-клеток резко снижается, что считается необходимым для эффективной имплантации эмбриона [9]. В нашем исследовании получены данные о достоверном повышении количества CD8+ клеток в 1-й и 2-й группе относительно группы сравнения, а также в 1-й группе по отношению ко 2-й группе, что может свидетельствовать о затянущемся хроническом воспалении [17].

Достоверное повышение количества CD4+ клеток замечено в 1-й группе по сравнению со 2-й группой в фазу пролиферации. Данное увеличение свидетельствует об активном участии CD4+ Т-лимфоцитов в течении пролиферативной фазы менструального цикла, что, по всей видимости, связано с персистирующим хроническим воспалением [11, 18]. В фазу секреции нами не было выявлено статистически значимых различий в количестве CD4+ клеток. В исследовании J. Yan et al. [19] получены данные, что эпителиальные клетки активизируют CD4+ клетки путем HLA II комплекса, что усиливает выработку IFN- γ и посредством обратной связи приводит к персистенции хронического воспаления. Такая постоянная стимуляция антигенами не только вызывает воспалительную реакцию, но также может приводить к истощению Т-лимфоцитов и редукции их функции, в связи с чем в ряде исследований получены данные о снижении количества CD4+ клеток [20].

Заключение

В ходе изучения особенностей иммунного окружения матки у женщин с репродуктивными нарушениями становится очевидным, что иммунный статус эндометрия играет важнейшую роль в успешности процесса оплодотворения и имплантации. Проведенный сравнительный анализ иммунного статуса эндометрия у молодых женщин с эндометриальным и овариальным факторами infertility выявил значимые различия в составе иммунных клеток и характере иммунного ответа. Повышение плазмочитов, НК-клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов отражает хроническое воспаление, являющееся одним из ключевых патологических звеньев infertility. Идентификация основных иммунных изменений при патологии эндометрия и яичников важна для понимания патогенеза бесплодия и может стать основой для разработки новых методов диагностики и терапии, направленных на восстановление нормальной восприимчивости эндометрия и повышение эффективности репродуктивных технологий.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.М. Михалева, М.Р. Оразов.
Сбор и обработка материала – Д.Н. Масалимова, Е.В. Кавтеладзе, С.А. Михалев, В.В. Печникова, О.А. Парфенова, А.В. Ильичев, З.В. Гиева.
Написание текста – Д.Н. Масалимова.
Редактирование – Л.М. Михалева, М.Р. Оразов, Е.В. Кавтеладзе.

Author contributions

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

Collected the data and performed the analysis – D.N. Masalimova, E.V. Kavteladze, S.A. Mikhalev, V.V. Pechnikova, O.A. Parfenova, A.V. Ilyichev, Z.V. Gioeva.

Wrote the paper – D.N. Masalimova.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Hussain T, Murtaza G, Kalthoro DH, Kalthoro MS, Yin Y, Chughtai MI et al. Understanding the immune system in fetal protection and maternal infections during pregnancy. *J Immunol Res.* 2022;2022:7567708. DOI: 10.1155/2022/7567708.
- Muter J, Lynch VJ, McCoy RC, Brosens JJ. Human embryo implantation. *Development.* 2023;150(10):dev201507. DOI: 10.1242/dev.201507.
- Mikhalev SA, Kurtser MA, Radzinsky VE, Orazov MR, Beera-ka NM, Mikhaleva LM. Exploring the role of lower genital tract microbiota and cervical-endometrial immune metabolome in unknown genesis of recurrent pregnancy loss. *Int J Mol Sci.* 2025;26(3):1326. DOI: 10.3390/ijms26031326.
- Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A et al. Review: chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–60. DOI: 10.1111/jog.13937.
- Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: from pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1020827. DOI: 10.3389/fendo.2022.1020827.
- Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Хронический эндометрит – затянущаяся дискуссия. *Уральский медицинский журнал.* 2023;22(2):142–152. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152.
Tolibova GK, Tral TG. Chronic endometritis: a protracted discussion. *Ural Medical Journal.* 2023;22(2):142–152 (In Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152.
- Santoro A, Travaglini A, Inzani F, Angelico G, Raffone A, Maruotti GM et al. The role of plasma cells as a marker of chronic endometritis: a systematic review and meta-analysis. *Biomedicine.* 2023;11(6):1714. DOI: 10.3390/biomedicine11061714.
- Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, Vimercati A, Marinaccio M, Miola PC et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril.* 2017;108(2):289–95.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016.
- Karimi S, Baharaghdam S, Danaii S, Yousefi M. Embryo-maternal cross-talk: key players in successful implantation and live birth rates. *Reprod Biol Endocrinol.* 2025;23(1):136. DOI: 10.1186/s12958-025-01477-x.
- Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Айламазан Э.К., Коган И.Ю. Молекулярные механизмы циклической трансформации эндометрия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019;68(1):5–12. DOI: 10.17816/JOWD6815-12.
Tolibova GK, Tral TG, Ailamazyan EK, Kogan IYu. Molecular mechanisms of cyclic transformation of the endometrium. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(1):5–12 (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD6815-12.
- Михалева Л.М., Митрелис Р.Ю., Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалев С.А., Вандышева Р.А. и др. Иммуноный статус эндометрия у пациенток с аномальным маточным кровотечением, ассоциированным с хроническим эндометритом. *Архив патологии.* 2025;87(5):20–27. DOI: 10.17116/patol20258705120.
Mikhaleva LM, Mitrelis RY, Orazov MR, Radzinsky VE, Mikhalev SA, Vandysheva RA et al. The immune status of the endometrium in patients with abnormal uterine bleeding associated with chronic endometritis. *Arkhiv Patologii = Russian Journal of Archive of Pathology.* 2025;87(5):20–27 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20258705120.
- Zhang D, Yu Y, Duan T, Zhou Q. The role of macrophages in reproductive-related diseases. *Heliyon.* 2022;8(11):e11686. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11686.
- Hogg C, Panir K, Dhani P, Rosser M, Mack M, Soong D et al. Macrophages inhibit and enhance endometriosis depending on their origin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(6):e2013776118. DOI: 10.1073/pnas.2013776118.
- Park M, Kim YS, Song H. Macrophages: a double-edged sword in female reproduction and disorders. *Exp Mol Med.* 2025;57(2):285–97. DOI: 10.1038/s12276-025-01392-6.
- Yi J, Zhang P, Chen L, Chu S, Li L. Diagnostic value of CD20 combined with CD138 positive expression in patients with chronic endometritis. *Am J Clin Exp Immunol.* 2025;14(3):145–56. DOI: 10.62347/LIH13143.
- Kitaya K, Yasuo T. Commonalities and disparities between endometriosis and chronic endometritis: therapeutic potential of novel antibiotic treatment strategy against ectopic endometrium. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2059. DOI: 10.3390/ijms24032059.
- Wang F, Jia W, Fan M, Shao X, Li Z, Liu Y et al. Single-cell immune landscape of human recurrent miscarriage. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2021;19(2):208–22. DOI: 10.1016/j.gpb.2020.11.002.
- Колесникова Н.В., Филиппов Е.Ф. Иммунологические аспекты бесплодия при хроническом эндометрите. *Русский медицинский журнал.* 2024;8(3):155–162. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-6.
Kolesnikova NV, Filippov EF. Immunologic aspects of infertility in chronic endometritis. *Russian Medical Inquiry.* 2024;8(3):155–162 (In Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-6.
- Yan J, Zhou L, Liu M, Zhu H, Zhang X, Cai E et al. Single-cell analysis reveals insights into epithelial abnormalities in ovarian endometriosis. *Cell Rep.* 2024;43(3):113716. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.113716.
- Aksu S, Çalışkan E, Cakiroglu Y. Evaluation of endometrial natural killer cell expression of CD4, CD103, and CD16 cells in women with unexplained infertility. *J Reprod Immunol.* 2016;117:70–5. DOI: 10.1016/j.jri.2016.07.004.

Информация об авторах

Диана Наилевна Масалимова – научный сотрудник лаборатории клинической морфологии 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.

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

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

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.

Ольга Алексеевна Парфенова – лаборант-исследователь 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.

Елена Варламовна Кавтеладзе – кандидат медицинских наук, врач гинеколог-репродуктолог Центра репродукции и генетики «Новая Клиника».

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

Author information

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

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>

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

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

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>

Olga A. Parfenova – Research Assistant, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0009-0000-7210-8975>

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>

Elena V. Kavteladze – Cand. Sci. (Med.), Reproductive Endocrinologist, LLC Nova Clinic Center for Reproductive Medicine and Genetics.
<https://orcid.org/0000-0002-3016-4968>

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>

Солидарная фиброзная опухоль мягких тканей с гигантскими гиализированными розетками

А.С. Тертычный¹, Н.В. Пачуашвили^{1,2}, Е.Г. Чурилова¹, А.Н. Гришина¹, И.В. Сидоров³

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Солидарная фиброзная опухоль – это редкое мезенхимальное новообразование, возникновение которого связывают с CD34+ дендритными стромальными клетками. Оно отличается медленным ростом, но характеризуется агрессивным течением. Хорошо известно о многоликости солидарной фиброзной опухоли, которая может иметь широкий спектр гистологических особенностей строения. Нами было диагностировано новообразование с яркими гистологическими характеристиками в виде гигантских гиалинизированных розеток, первоначально опознанное как фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности, также называемая опухолью с гигантскими розетками или опухолью Эванса. При иммуногистохимическом исследовании опухоль оказалась позитивной в реакции со STAT6 и CD34 и негативной с MUC4. Слияние генов *NAB2-STAT6* является высокочувствительным и специфичным молекулярным маркером данной патологии, а полученный суррогатный маркер – активатор транскрипции 6 (STAT6) имеет большую диагностическую ценность. При проведении молекулярно-генетического тестирования мы не смогли обнаружить перестройку в генах *FUS* и *EWSR1*, характерных для фибромиксоидной саркомы. Учитывая редкую встречаемость в повседневной практике врача-патологоанатома как солидарной фиброзной опухоли мягких тканей, так и фибромиксоидной саркомы низкой степени злокачественности, мы решили использовать данный случай для обсуждения диагностических особенностей и дифференциального диагноза этих редких опухолей. Солидарная фиброзная опухоль мягких тканей с гигантскими гиалинизированными розетками до настоящего времени не была описана в литературе.

Ключевые слова: опухоль мягких тканей, фибромиксоидная саркома, солидарная фиброзная опухоль, патологическая анатомия, молекулярно-генетическая диагностика

Для корреспонденции: Нано Владимировна Пачуашвили. E-mail: npachuashvili@bk.ru

Для цитирования: Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В., Чурилова Е.Г., Гришина А.Н., Сидоров И.В. Солидарная фиброзная опухоль мягких тканей с гигантскими гиалинизированными розетками. Клин. эксп. морфология. 2026;15(1):74–82. DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.74-82.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 11.08.2025. Получена после рецензирования 09.09.2025. Принята в печать 29.09.2025.

Solitary fibrous tumor of soft tissues with giant hyalinized rosettes

A.S. Tertychnyy¹, N.V. Pachuashvili^{1,2}, E.G. Churilova¹, A.N. Grishina¹, I.V. Sidorov³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Abstract. Solitary fibrous tumor is a rare mesenchymal tumor characterized by CD34-positive dendritic stromal cells, slow growth, and aggressiveness. Solitary fibrous tumors have many histological features. We detected a tumor with distinct histological characteristics in the form of giant hyalinized rosettes and made the initial diagnosis of a low-grade fibromyxoid sarcoma. On IHC, the tumor was positive for STAT6 and CD34 and negative for MUC4. Given that the *NAB2-STAT6* gene fusion is a highly sensitive

and specific molecular marker for solitary fibrous tumor, and that its surrogate IHC marker—transcription activator 6 (STAT6)—has significant diagnostic value, a diagnosis of solitary fibrous tumor was considered. We did not detect any rearrangements in the *FUS* and *EWSR1* genes in molecular genetic testing. Due to a rare occurrence of this condition in a daily pathological practice, we use this case to discuss the diagnostic features and differential diagnosis of solitary fibrous tumor and low-grade fibromyxoid sarcoma. To the best of our knowledge, a solitary fibrous soft tissue tumor with giant hyalinized rosettes has not yet been described.

Keywords: soft tissue tumor, fibromyxoid sarcoma, solitary fibrous tumor, anatomic pathology, histological and molecular genetic diagnosis

Corresponding author: Nano V. Pachuashvili. E-mail: npachuashvili@bk.ru

For citation: Tertychnyy A.S., Pachuashvili N.V., Churilova E.G., Grishina A.N., Sidorov I.V. Solitary fibrous tumor of soft tissues with giant hyalinized rosettes. *Clin. exp. morphology.* 2026;15(1)74–82 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.74-82.

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

Received 11.08.2025. **Received in revised form** 09.09.2025. **Accepted** 29.09.2025.

Введение

Опухоли мягких тканей являются редкой патологией, на них приходится около 1% случаев злокачественных новообразований у взрослых [1].

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) – тип мезенхимального новообразования – может возникать в любом анатомическом месте, не только в плевре, включая поверхностные и глубокие мягкие ткани, а также внутри висцеральных органов. Обычно характеризуется доброкачественным клиническим течением, однако часть опухолей имеет злокачественное поведение, приводя к локальному рецидиву и отдаленному метастазированию. Гистологически СФО проявляют широкий спектр морфологических признаков с веретенновидными клетками с эозинофильной цитоплазмой и солидным ростом на фоне коллагеновой стромы [2]. Из-за разнообразных морфологических признаков и вовлечения различных локализаций СФО может имитировать другие новообразования мягких тканей. Требуется междисциплинарный подход, включающий клинические, гистологические, иммуногистохимические и молекулярные оценки для дифференциации СФО от других опухолей. Обычно СФО демонстрируют особый иммуногистохимический профиль, но их диагностика все еще проблематична. Появление слияния генов *NAB2-STAT6* в качестве чувствительного молекулярного маркера и его суррогатного антитела STAT6 повышает диагностическую точность [3].

Фибромиксоидная саркома (ФМС) низкой степени злокачественности, также известная как опухоль Эванса или гиалинизирующая веретенноклеточная опухоль с гигантскими розетками, является редким типом сарком, которые характеризуются обманчиво доброкачественным гистологическим внешним обликом и злокачественным биологическим поведением. Преимущественно возникает у взрослых молодого и среднего возраста в виде медленно растущего новообразования мягких тканей конечностей и туловища.

Несмотря на доброкачественный вид и медленное прогрессирование, многие случаи могут рецидивировать или метастазировать даже спустя десятилетия, в основном в легкие и плевру, поэтому таким пациентам важно поставить правильный диагноз и обеспечить долгосрочное наблюдение за ними [4]. Опухоль связана со структурными транслокациями с участием генов *CREB3L1/CREB3L2* с семейством белков *FUS* или *EWSR1* [5]. Гистологически ФМС характеризуется чередованием фиброзных и миксоидных областей, содержащих веретеннообразные клетки. Опухолевые клетки с небольшими ядрами и бледной эозинофильной цитоплазмой местами расположены в виде розеток. Тем не менее гетерогенная гистологическая картина делает диагностику сложной. Иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование могут быть полезными для окончательного распознавания ФМС. Хирургическая расширенная резекция этих опухолей с широкими краями отступа является предпочтительным методом лечения [6].

Мы представляем случай солитарной фиброзной опухоли с необычными морфологическими характеристиками из практики и обсуждаем дифференциальную диагностику с фибромиксоидной саркомой низкой степени злокачественности.

Клиническое наблюдение

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 02-23 от 26.01.2023). Получено информированное согласие на публикацию этого наблюдения в открытой печати.

Пациентка Р. 66 лет обратилась с жалобами на умеренную болезненность в правой мезогастральной области, асимметрию живота, общую слабость. При пальпации в мезогастральной области справа определялось смещаемое округлое образование плотной консистенции размерами 8×9 см. По данным ультразвукового исследования брюшной полости выявлено

образование с четкими контурами, неравномерной экзоструктурой, размерами до 7×7 см. По данным компьютерной томографии брюшной полости справа в мезогастральной области из тканей брюшной стенки, вероятно поперечной мышцы, исходит крупнобугристыми четкими контурами округлой формы объемное образование размерами до 12×10×9 см.

Выполнена пункционная биопсия. При гистологическом исследовании в биоптате была обнаружена опухолевая ткань, представленная клетками с овоидными и веретеновидными ядрами, без четкой цитоплазмы, с минимальными признаками полиморфизма, расположенными в строме с выраженным гиалинозом, местами в отечной строме (рис. 1 А, В). Очаги некроза и атипические митозы в образце не обнаруживались. Морфологические изменения свидетельствовали в пользу мезенхимальной опухоли миофибробластической природы с низкой митотической активностью, без признаков атипичности и некроза. Было подчеркнуто, что по материалу биоптата окончательно судить о биологическом потенциале новообразования затруднительно в связи с тем, что диагностика мягкотканной опухоли по материалу биопсии имеет ограничения (возможна гетерогенная структура, трудно оценить границы, характер роста и взаимоотношение с окружающими тканями, поэтому окончательное заключение делается только после изучения всего материала, так как биопсия может не отражать изменений вне биопсированных участков). Рекомендовано дополнительное проведение иммуногистохимического (ИГХ) и молекулярно-генетического исследований.

Учитывая данные обследования и полученные результаты анализа биоптатов, на онкоконсилиуме решено провести плановое оперативное лечение в объ-

еме удаления опухоли, резекции большого сальника и выполнение биопсии опухолевых очагов брюшины.

Для патологоанатомического исследования доставлено новообразование, макроскопически являющееся опухолевым узлом в толстой капсуле размером 10,5×11×8 см крупнобугристого вида, с участком прилежащих мышечных волокон. На разрезе волокнистого вида, по периферии формирует узлы. Также были удалены часть большого сальника, представленная фрагментами жировой ткани размером 45×12×1,5 см со множественными уплотненными округлыми узелками размером от 2 до 7 мм и часть жировой клетчатки размером 4×1,5×0,5 см со множественными уплотненными округлыми узелками размером от 3 до 5 мм (рис. 2).

При гистологическом исследовании обнаружена ткань опухоли, представленная клетками с овоидными и веретеновидными ядрами, без четкой цитоплазмы с минимальными признаками полиморфизма, расположенными в строме с выраженным гиалинозом и формированием причудливых коллагеновых розеток, окруженными веретеновидными клетками (рис. 3 А, В). Определялись участки фиброзной и мышечной ткани. Очаги некроза и атипические митозы в опухолевой ткани не обнаруживались. В узловатых образованиях брюшины морфологическая картина идентична описанной выше.

В результате проведенного морфологического исследования пациентке был поставлен диагноз «фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности Grade 1».

Для уточнения гистогенеза опухоли рекомендовано проведение ИГХ исследования с антителами к муцину-4 (MUC-4, Cell Marque, США, 1:50) и моле-

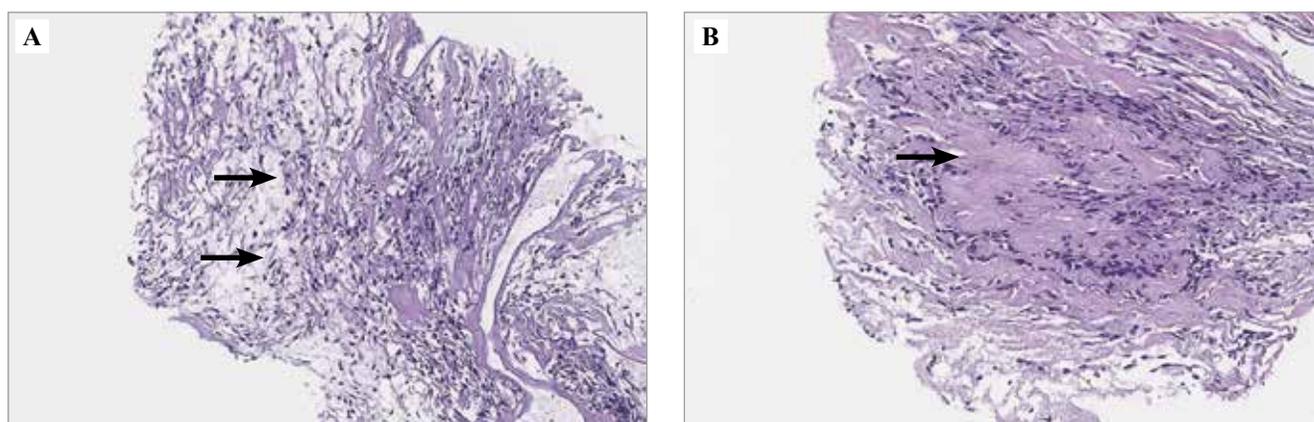


Рис. 1. Микроскопическая картина биоптата опухоли.

А – биоптат опухоли из клеток с овоидными и веретеновидными ядрами (стрелки), без четкой цитоплазмы с минимальными признаками полиморфизма. В – строма опухоли с выраженным гиалинозом (стрелка) и отеком, участками фиброзной и мышечной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 1. Microscopic picture of a tumor biopsy.

А – tumor biopsy from cells with ovoid and spindle-shaped nuclei (arrows), without distinct cytoplasm with minimal signs of polymorphism. H&E stain, ×100. В – tumor stroma with pronounced hyalinosis (arrow) and edema, with areas of fibrous and muscular tissue. H&E stain, ×100

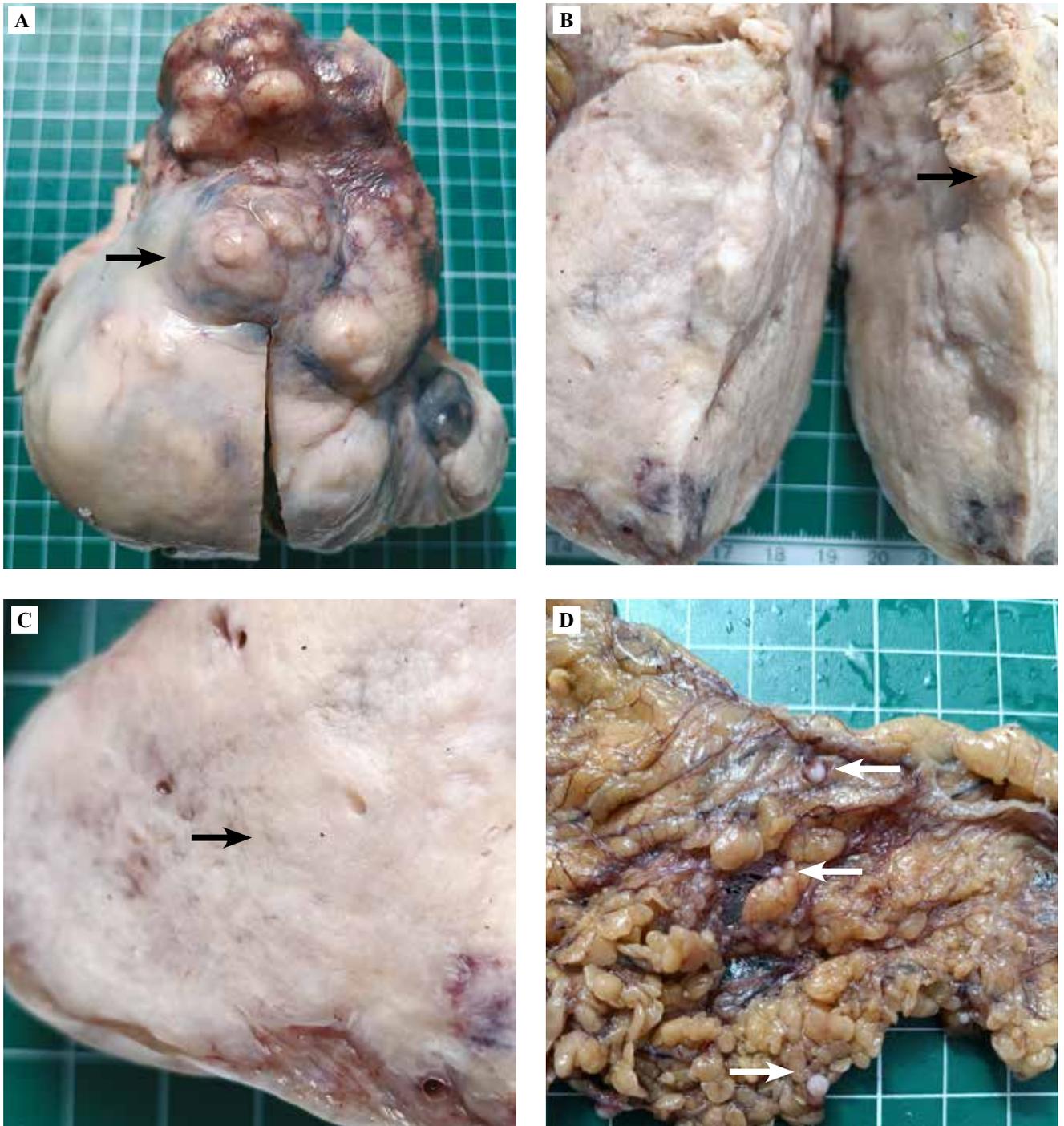


Рис. 2. Макроскопическая картина.

А – опухолевый узел в толстой капсуле, крупнобугристого вида, с участком прилежащих мышечных волокон (стрелка). В – опухоль на разрезе волокнистого вида, по периферии формирует узлы (стрелка). С – опухоль при большом увеличении, волокнистого вида (стрелка). D – фрагмент большого сальника со множественными уплотнениями (стрелки)

Fig. 2. Macroscopic picture.

A – tumor nodule in a thick capsule, of a coarse-lumpy appearance, with a section of adjacent muscle fibers (arrow). B – tumor on the cross-section of fibrous appearance, forming nodules at the periphery (arrow). C – tumor at high magnification, of fibrous appearance (arrow). D – fragment of the greater omentum with multiple thickenings (arrows)

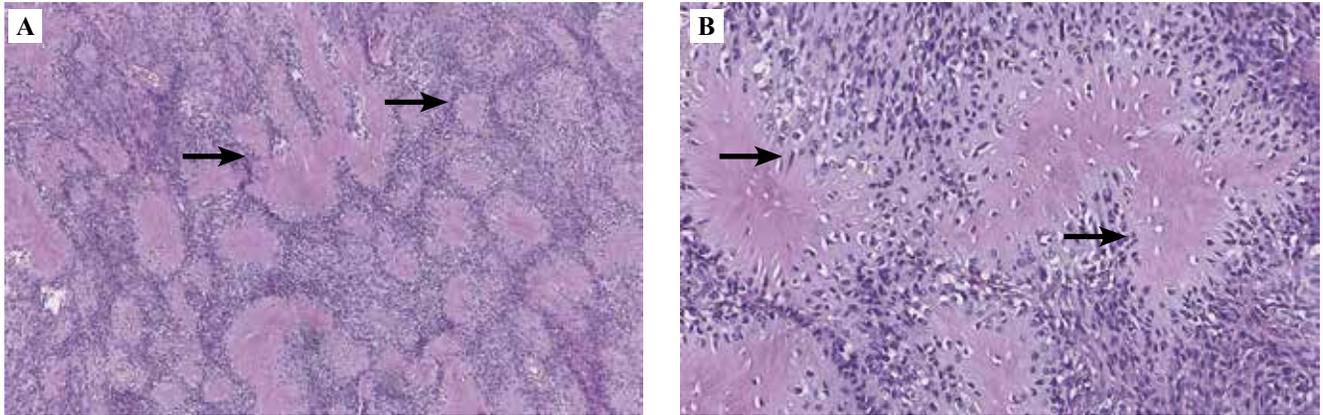


Рис. 3. Микроскопическая картина послеоперационного материала опухоли.

А – опухоль с формированием причудливых коллагеновых розеток (стрелки). В – коллагеновые розетки, окруженные веретеновидными клетками (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. Microscopic picture of postoperative tumor material.

А – tumor with formation of bizarre collagen rosettes (arrows). H&E stain, $\times 200$. В – collagen rosettes surrounded by spindle-shaped cells (arrows). H&E stain, $\times 200$

кулярно-генетическое исследование на обнаружение перестройки генов *EWSR1-CREB3L1* и *FUS-CREB3L2*.

По результатам проведенного анализа мы смогли получить положительное окрашивание клеток опухоли в реакциях со STAT6 (Cell Marque, США, 1:50; рис. 4 А), Bcl2 (Cell Marque, США, 1:100; рис. 4 В) и CD34 (GeneTex, США; рис. 4 С). Реакция опухолевых клеток с антителом MUC-4 (Cell Marque, США, 1:50) оказалась отрицательной (рис. 4 D). Дополнительно проведенные реакции с большим спектром антител, включавшем ЕМА (Leica, Германия, 1:100), SMA (Cell Marque, США, 1:200), SOX10 (Cell Marque, США, 1:100), panCK (Leica, Германия, 1:200), TLE1 (Cell Marque, США, 1:50), S100 (Leica, Германия, 1:200), НЗК27 (Abcam Великобритания, 1:200), SATB2 (Abcam Великобритания, 1:100), BCOR (Abcam Великобритания, 1:200), продемонстрировали отрицательные результаты окрашивания. Мы также не смогли выявить перестройки генов *FUS* и *EWSR1* при проведении молекулярно-генетического тестирования.

Обсуждение

При проведении морфологического исследования у нас возник вопрос: перед нами ФМС с типичной локализацией и характерной гистологической картиной гигантских гиалинизированных розеток или солитарная фиброзная опухоль (СФО с формированием гигантских розеток)? Хорошо известно, что СФО обладает мимикрией и может иметь различные гистологические характеристики, может имитировать разные варианты мягкотканых опухолей, однако вариант, напоминающий ФМС с формированием гигантских розеток, до настоящего времени не был описан в литературе.

Когда мы продемонстрировали данный случай на кафедральной интернет-платформе, наличие гигантских розеток без результатов ИГХ исследования пер-

воначально привело к постановке диагноза «фибромиксоидная саркома». При проведении внешней консультации мы получили диагноз «метастаз метастатической карциномы молочной железы» (у пациентки действительно в анамнезе имелся рак молочной железы, и она была прооперирована в 2017 году), с которым мы были категорически не согласны.

Солитарная фиброзная опухоль – это редкий тип мезенхимального новообразования, чаще всего выявляемый в плевральной полости. Однако зарегистрированы случаи во внеторакальных областях, при этом в 30–40% наблюдений они были расположены в глубоких мягких тканях, брюшной полости, тазе или забрюшинном пространстве. Эти опухоли в основном состояли из CD34+ стромальных клеток [7]. СФО растут медленно, но имеют агрессивное течение. Характеризуются местным деструктурирующим ростом, отдаленными метастазами и высокой частотой рецидивов, на которые приходится около 15–20% всех случаев СФО [3]. Окрашивание STAT6 стало важным маркером слияния генов *NAB2-STAT6* с отличной чувствительностью и специфичностью, который также экспрессируется в ситуациях с агрессивным поведением [2].

До 1990 года СФО были продемонстрированы только в плевре и легких. Первое описание внеторакальных СФО опубликовано в 1991 году [8]. Действующая классификация Всемирной организации здравоохранения мягких тканей и опухолей костей [9] определила СФО как новообразование фибробластической природы с промежуточным (редко метастазирующим) биологическим потенциалом злокачественности.

Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности – редкий подтип сарком мягких тканей, преимущественно встречается у людей молодого и среднего возраста, с одинаковой предрасположенностью для лиц мужского и женского пола [10]. Впервые

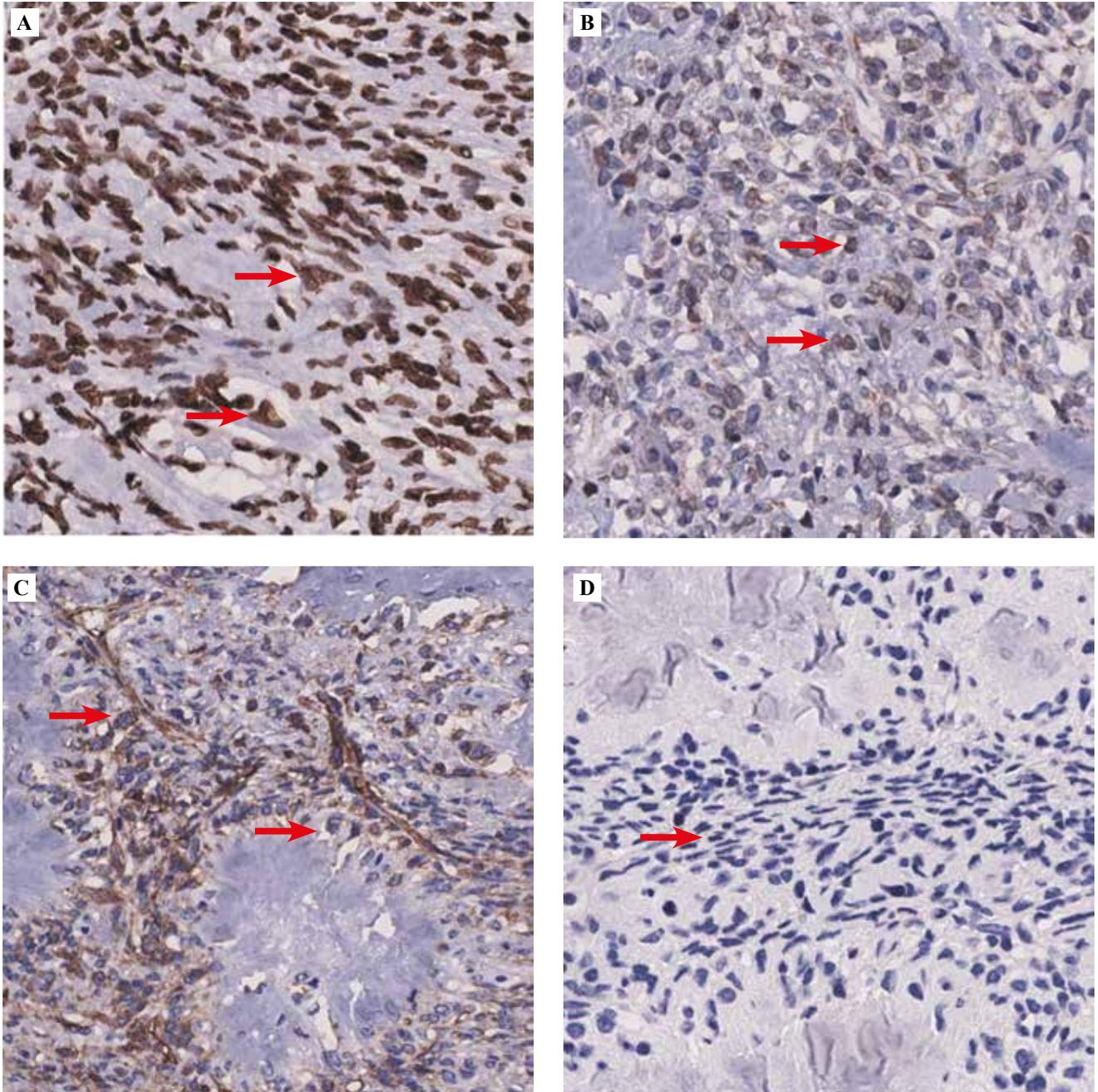


Рис. 4. Иммуногистохимическая картина.

А – положительное окрашивание опухоли антителами к STAT6 (стрелки). В – положительное окрашивание опухоли антителами к Bcl2 (стрелки). С – положительное окрашивание опухоли антителами к CD34 (стрелки). D – негативная реакция в опухоли на антитела к MUC-4 (стрелка). А–D, ×300

Fig. 4. Immunohistochemical picture of the tumor.

A – positive staining of the tumor with antibodies to STAT6 (arrows). B – positive staining of the tumor with antibodies to Bcl2 (arrows). C – positive staining of the tumor with antibodies to CD34 (arrows). D – negative tumor reaction to MUC-4 antibodies (arrow). A–D, ×300

опухоль была описана H.L. Evans в 1987 году в сообщении с двумя случаями ФМС, которые являлись метастазирующими опухолями мягких тканей с обманчиво доброкачественным гистологическим видом [11]. В 1997 году K.L. Lane et al. описали вариант ФМС под названием «гиалинизирующая веретеноклеточная опу-

холь с гигантскими розетками». Этот тип опухолей характеризуется пролиферацией веретеновидных клеток с фибромиксоидными областями. В опухоли представлены участки гиалиноза, окруженные овальными и веретеновидными клетками, создавая отличительный рисунок, который K.L. Lane et al. обозначили как

гигантские розетки [12]. Розетки часто объединяются в длинные образования или полосы плотной гиалинизации. Также эти публикации свидетельствуют о том, что для ФМС характерны поздние рецидивы и отдаленное метастазирование с длительным периодом без событийного клинического наблюдения [11, 12].

Дифференциальную диагностику ФМС следует проводить с доброкачественными новообразованиями, такими как клеточная нейротекома, фиброматоз, нейрофиброма и периневриома. Злокачественные опухоли, включенные в дифференциальную диагностику, – это новообразования мягких тканей, такие как склерозирующая эпителиоидная фибросаркома и миксофибросаркома. Для сужения дифференциального диагноза необходимы тщательное обследование и соответствующие иммуногистохимические панели, включая MUC-4 [13].

При проведении дифференциальной диагностики между СФО и ФМС следует опираться на характеристики, представленные в таблице.

Слияние генов *NAB2-STAT6* является высокочувствительным и специфичным молекулярным маркером СФО, а полученный суррогатный ИГХ маркер – акти-

ватор транскрипции 6 (STAT6) – имеет большую диагностическую ценность [14].

Тем не менее в недавних публикациях сообщалось об обнаружении STAT6 и в других новообразованиях мягких тканей. В крупном исследовании E. Demicco et al. оценивали STAT6 в 1781 случае не-СФО мезенхимальных опухолей и наблюдали сильное ядерное окрашивание в 4% случаев. Опухоли, которые продемонстрировали положительную реакцию, включали неклассифицируемую саркому, десмоидную опухоль/фиброматоз, нейрофибром, светлоклеточную саркому, миксоидную липосаркому, недифференцированную плеоморфную саркому. Также в данной работе в группе ФМС две опухоли из 23 (9%) позитивно окрашивались в реакции с STAT6 [15].

Известно о многоликости солитарной фиброзной опухоли, которая может иметь широкий спектр гистологических особенностей строения. Из-за разнообразия гистологических паттернов, демонстрируемых СФО, I. Machado et al. назвали ее великим симулятором опухолей мягких тканей [16]. Однако следует отметить, что в нашем клиническом случае при гистологическом

Таблица | Table

Сравнительная клинко-морфологическая дифференциально-диагностическая характеристика солитарной фиброзной опухоли и фибромиксоидной саркомы низкой степени злокачественности | Comparative clinical and morphological differential diagnostic characteristics of solitary fibrous tumor and low-grade fibromyxoid sarcoma

Параметры Parameters	Солитарная фиброзная опухоль Solitary fibrous tumor	Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности Low-grade fibromyxoid sarcoma
Возраст и пол Age and sex	Пациенты среднего и пожилого возраста, редко дети. Равное распределение по полу Middle-aged and older patients, rarely children; equal sex distribution	Молодые пациенты и дети (обычно в возрасте около 4 лет), взрослые среднего возраста, редко пожилые. Равное распределение по полу Young patients and children (typically around 4 years of age), and middle-aged adults, rarely elderly; equal sex distribution
Локализация Location	Грудная полость, брюшная полость, таз, забрюшинное пространство, мягкие ткани конечностей и туловища Thoracic cavity, abdominal cavity, pelvis, retroperitoneum, soft tissues of the extremities and trunk	Мягкие ткани конечностей и туловища Soft tissues of the extremities and trunk
Особенности морфологической картины Morphological features: атипия atypia миксоидность myxoid change розетки rosettes характер роста growth pattern	+/- -/+ - Инфильтрирующий Infiltrative	- + + Может быть инкапсулирована May be encapsulated
Имуногистохимические маркеры Immunohistochemical markers	STAT6+ CD34+ bcl2+ CD99+	MUC-4+ (в большинстве случаев) MUC-4+ (in most cases)
Хромосомные транслокации Chromosomal translocations	Слияние генов <i>NAB2</i> и <i>STAT6</i> <i>NAB2-STAT6</i> gene fusion	FUS: CREB3L2

исследовании новообразование не имело характерных сосудов и перицитарных характеристик строения и вариант с гигантскими розетками не был до настоящего времени описан в литературе.

СФО часто представляют собой диагностическую проблему, и для правильного определения необходима интеграция клинических, патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярных особенностей. При внеплевральных локализациях патологоанатом должен исключить опухоли, которые чаще встречаются в этих конкретных органах.

Миксоидные изменения в СФО хорошо известны, и другие опухоли мягких тканей с признаками миксоматоза должны быть исключены. Эти опухоли включают миксофибросаркому и фибромиксоидную саркому низкой степени злокачественности, миксоидную липосаркому. Они могут демонстрировать позитивное окрашивание в реакции с CD34, также есть сообщения о случаях с реакцией на STAT6 [16].

Заключение

Особенность нашего наблюдения – первоначальная диагностика новообразования по биопсии как миофибробластической опухоли с низким потенциалом злокачественности, учитывая достаточно хорошую дифференцировку и отсутствие признаков клеточной атипии, что является как раз характерным для данной патологии, которая, несмотря на свой доброкачественный вид, имеет склонность к рецидивированию и даже метастазированию.

Солитарная фиброзная опухоль передней брюшной стенки чрезвычайно редка, в современной литературе представлено небольшое число серий наблюдений и описаний отдельных случаев. Хирургическое вмешательство в настоящее время считается предпочтительным методом лечения, а послеоперационная лучевая терапия и химиотерапия могут помочь контролировать рецидив опухоли и метастазы.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.С. Тертычный, Н.В. Пачуашвили.
Сбор и обработка материала – А.С. Тертычный, Н.В. Пачуашвили, Е.Г. Чурилова, А.Н. Гришина, И.В. Сидоров.
Написание текста – А.С. Тертычный, Н.В. Пачуашвили, Е.Г. Чурилова.
Редактирование – А.С. Тертычный, Н.В. Пачуашвили.

Authors contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.S. Tertychnyy, N.V. Pachuashvili.
Collected the data and performed the analysis – A.S. Tertychnyy, N.V. Pachuashvili, E.G. Churilova, A.N. Grishina, I.V. Sidorov.
Wrote the paper – A.S. Tertychnyy, N.V. Pachuashvili, E.G. Churilova.
Edited the manuscript – A.S. Tertychnyy, N.V. Pachuashvili.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Литература/References

1. Muñoz-Leija MA, Alemán-Jiménez MC, Plata-Álvarez H, Menes-Ramírez G. Low-grade fibromyxoid sarcoma of the abdominal wall: a clinical case report. *Cureus*. 2023;15(3):e35699. DOI: 10.7759/cureus.35699.
2. Tariq MU, Din NU, Abdul-Ghafar J, Park YK. The many faces of solitary fibrous tumor; diversity of histological features, differential diagnosis and role of molecular studies and surrogate markers in avoiding misdiagnosis and predicting the behavior. *Diagn Pathol*. 2021;16(1):32. DOI: 10.1186/s13000-021-01095-2.
3. Abodunrin FO, Collier SA, Killeen RB. Solitary fibrous tumors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. PMID: 36251813.
4. Kurisaki-Arakawa A, Suehara Y, Arakawa A, Takagi T, Takahashi M, Mitani K et al. Deeply located low-grade fibromyxoid sarcoma with FUS-CREB3L2 gene fusion in a 5-year-old boy with review of literature. *Diagn Pathol*. 2014;9:163. DOI: 10.1186/s13000-014-0163-2.
5. Blay J, Tlemsani C, Toulmonde M, Italiano A, Rios M, Bompas E et al. Sclerosing Epithelioid Fibrosarcoma (SEF) versus Low Grade Fibromyxoid Sarcoma (LGFMS): presentation and outcome in the nationwide NETSARC+ series of 330 patients over 13 years. *Eur J Cancer*. 2024;196:113454. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113454.
6. Ershadi R, Vahedi M, Jahanbin B, Tabatabaei FS, Rafieian S. Giant primary low-grade fibromyxoid sarcoma arising from the left pulmonary parenchyma: a case report and literature review. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022;5(11):e1718. DOI: 10.1002/cnr2.1718.
7. Li D, Tang D, Qie MR, Hou MM. Exploring intraoperative fibromyxoid tumors: a case report and literature review. *Front Oncol*. 2025;15:1531597. DOI: 10.3389/fonc.2025.1531597.
8. Goodlad J, Fletcher C. Solitary fibrous tumour arising at unusual sites: analysis of a series. *Histopathology*. 1991;19(6):515–22. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb01499.x.
9. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO classification of soft tissue tumours: news and perspectives. *Pathologica*. 2021;113(2):70–84. DOI: 10.32074/1591-951X-213.
10. Suleman M, Lodhia J, Mremi A, Wampembe E, Uisso F, Chilonga K. A rare case of low-grade fibromyxoid sarcoma of the thigh: diagnostic and therapeutic challenges in a resource-limited setting. *Int J Surg Case Rep*. 2025;129:111218. DOI: 10.1016/j.ijscr.2025.111218.
11. Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma. A report of two metastasizing neoplasms having a deceptively benign appearance. *Am J Clin Pathol*. 1987;88(5):615–9. DOI: 10.1093/ajcp/88.5.615.
12. Lane KL, Shannon RJ, Weiss SW. Hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes: a distinctive tumor closely resembling low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(12):1481–8. DOI: 10.1097/00000478-199712000-00011.
13. Wang T, Xu H, Li C. Rare case report: sclerosing epithelioid fibrosarcoma with FUS-CREB3L1 gene fusion. *Front Oncol*. 2025;15:1491398. DOI: 10.3389/fonc.2025.1491398.
14. Barthelmeß S, Geddert H, Boltze C, Moskalev EA, Bieg M, Sirbu H et al. Solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas with

- different variants of the NAB2-STAT6 gene fusion are characterized by specific histomorphology and distinct clinicopathological features. *Am J Pathol.* 2014;184(4):1209–18. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.12.016.
15. Demicco EG, Harms PW, Patel RM, Smith SC, Ingram D, Torres K et al. Extensive survey of STAT6 expression in a large series of mesenchymal tumors. *Am J Clin Pathol.* 2015;143(5):672–82. DOI: 10.1309/AJCPN25NJTOUNPNF.
16. Machado I, Nieto-Morales G, Cruz J, Navarro S, Giner F, Fernandez A et al. Controversial issues in soft tissue solitary fibrous tumors: a pathological and molecular review. *Pathol Int.* 2020;70(3):129–39. DOI: 10.1111/pin.12894.

Информация об авторах

Александр Семенович Тертычный – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Нано Владимировна Пачуашвили – кандидат медицинских наук, аналитик Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), старший научный сотрудник лаборатории эндокринной биофотоники отдела фундаментальной патоморфологии, врач-патологоанатом референс-центра патоморфологических и иммуногистохимических методов исследований НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова.

Елизавета Геннадьевна Чурилова – студентка 5-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Алена Николаевна Гришина – врач-патологоанатом централизованного патологоанатомического отделения Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Илья Владимирович Сидоров – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Author information

Alexander S. Tertychnyy – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Electron Microscopy and Immunohistochemistry, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Nano V. Pachuashvili – Cand. Sci. (Med.), Analyst, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Researcher, Laboratory of Endocrine Biophotonics, Department of Fundamental Pathomorphology, Pathologist, Reference Center for Pathomorphological and Immunohistochemical Studies, Endocrinology Research Center. <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>

Elizaveta G. Churilova – 5th-year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). <https://orcid.org/0009-0007-1957-9074>

Alena N. Grishina – Pathologist, Central Pathology Department, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). <https://orcid.org/0000-0002-4026-6511>

Ilya V. Sidorov – Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Pathology Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

Первичный гиперпаратиреоз, осложнившийся развитием фиброзно-кистозного остейта

Д.А. Мурзаева¹, Ю.Г. Беликова¹, М.А. Грахова², А.В. Симонов¹, И.А. Трошина²

¹ ГАУЗ ТО Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень, Россия

² ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия

Резюме. *Введение.* Гиперпаратиреоз – эндокринологическое заболевание, связанное с повышенной продукцией паратиреоидного гормона. Морфологическим субстратом первичного гиперпаратиреоза являются гиперплазия паращитовидных желез, аденома паращитовидных желез, а также карцинома паращитовидных желез. При длительном течении некомпенсированного гиперпаратиреоза возможно нарушение процессов костного обмена вплоть до развития фиброзно-кистозного остейта, обусловленного гиперплазией остеокластов с сопутствующей остеодеструкцией костей всего тела. Мы представляем редкое клиническое наблюдение развития фиброзно-кистозного остейта у пациента с первичным гиперпаратиреозом.

Материалы и методы. В качестве материалов использовались медицинская документация, фрагменты ткани паращитовидной железы и костной ткани верхней челюсти. Парафиновые блоки были окрашены гематоксилином и эозином. Методы включали анализ медицинской документации, изучение гистологических препаратов.

Клиническое наблюдение. У пациентки были выявлены неспецифические симптомы в виде слабости, утомляемости, недостаточность питания 2-й степени, а также появление отека правой половины лица. При визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии обнаружены образование верхней челюсти справа, деструктивное поражение костей черепа, множественные литические очаги костей скелета; дополнительно выявлено образование вдоль задней поверхности левой доли щитовидной железы. Выполнено хирургическое удаление опухоли щитовидной железы и биопсия образования верхней челюсти. Гистологически были верифицированы аденома паращитовидной железы и фиброзно-кистозный остейт верхней челюсти.

Заключение. Онкологическая настороженность в отношении гиперпаратиреоза, обусловленного новообразованиями паращитовидных желез, необходима в диагностике системного остеопороза, а также при наличии поражений костей по результатам лучевых исследований. Своевременное выявление и хирургическое лечение аденомы паращитовидной железы являются ключевыми факторами профилактики развития тяжелых осложнений гиперпаратиреоза, в том числе фиброзно-кистозного остейта.

Ключевые слова: обмен кальция, аденома паращитовидных желез, гиперплазия остеокластов, клинический случай, морфологические признаки

Для корреспонденции: Мария Андреевна Грахова. E-mail: mari.grahova@yandex.ru

Для цитирования: Мурзаева Д.А., Беликова Ю.Г., Грахова М.А., Симонов А.В., Трошина И.А. Первичный гиперпаратиреоз, осложнившийся развитием фиброзно-кистозного остейта. Клин. экп. морфология. 2026;15(1):83–87. DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.83-87.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 03.10.2025. Получена после рецензирования 20.10.2025. Принята в печать 10.12.2025.

Primary hyperparathyroidism complicated by fibrocystic osteitis

D.A. Murzaeva¹, Yu.G. Belikova¹, M.A. Grakhova², A.V. Simonov¹, I.A. Troshina²

¹ Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”, Tyumen, Russia

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Abstract. *Introduction.* Hyperparathyroidism is an endocrinological disease associated with increased production of parathyroid hormone. The morphological substrates of primary hyperparathyroidism are parathyroid hyperplasia, parathyroid adenoma, and carcinoma. With long-standing uncompensated hyperparathyroidism, a decompensation of bone metabolism may occur, leading to the development of fibrocystic osteitis caused

by osteoclast hyperplasia with diffuse skeletal osteodestruction. We present a rare clinical case of fibrocystic osteitis in a patient with primary hyperparathyroidism.

Materials and methods. We analyzed medical records and tissue samples from the parathyroid glands and the jaw. Paraffin-embedded samples were stained with hematoxylin and eosin.

Results. The patient had such unspecific symptoms as weakness, fatigue, stage 2 malnutrition, and right-sided facial swelling. MRI and CT scans showed right-sided jaw lesions, destructive skull bone lesions with multiple skeletal foci, and a mass along the posterior surface of the left thyroid. The thyroid tumor was surgically removed, and a biopsy sample of the jaw lesion was obtained. Histology confirmed parathyroid adenoma and fibrocystic osteitis of the jaw.

Conclusion. Clinical suspicion of hyperparathyroidism secondary to parathyroid lesions is necessary when diagnosing systemic osteoporosis, as well as in the presence of bone lesions on X-ray studies. Timely detection and surgical treatment of parathyroid adenoma are key factors in preventing severe complications of hyperparathyroidism, including fibrocystic osteitis.

Keywords: calcium metabolism, parathyroid adenoma, osteoclast cells hyperplasia, clinical case, morphological features

Corresponding author: Maria A. Grakhova. E-mail: mari.grahova@yandex.ru

For citation: Murzaeva D.A., Belikova Y.G., Grakhova M.A., Simonov A.V., Troshina I.A. Primary hyperparathyroidism complicated by fibrocystic osteitis. Clin. exp. morphology. 2026;15(1)83–87 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.83-87.

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

Received 03.10.2025. **Received in revised form** 20.10.2025. **Accepted** 10.12.2025.

Введение

Гиперпаратиреоз (ГП) – эндокринологическое заболевание, ассоциированное с повышенной продукцией паратиреоидного гормона. Состояние может быть связано как с поражением почек (вторичный ГП), так и с гиперфункцией паращитовидных желез (первичный ГП) [1, 2]. Сегодня отмечается рост встречаемости опухолей паращитовидных желез во всем мире [3]. Аденомы паращитовидных желез могут возникать и спорадически, и в рамках множественной эндокринной неоплазии 1–4-го типа [4].

Симптомы неспецифичны и могут включать уменьшение костной плотности, переломы костей, камни в почках, язвенную болезнь желудка, снижение веса, тошноту и потерю аппетита. При длительном течении некомпенсированного гиперпаратиреоза возможно нарушение процессов костного обмена вплоть до развития фиброзно-кистозного остеита, обусловленного гиперплазией остеокластов, с сопутствующей остеодеструкцией костей всего тела [2, 5].

Мы представляем редкое клиническое наблюдение развития фиброзно-кистозного остеита на фоне первичного гиперпаратиреоза.

Материалы и методы

В качестве материалов использовались медицинская документация, фрагменты ткани паращитовидной железы и костной ткани верхней челюсти. Были изготовлены гистологические препараты по стандартной методике с использованием 10% забуференного нейтрального формалина, изопропилового спирта возрастающей концентрации (IsoPrep, BioVitrum, Россия), парафина для заливки («БиоВитрум», Россия). Парафиновые блоки были окрашены стандартным

методом гематоксилином и эозином («БиоВитрум», Россия). Иммуногистохимическое исследование делали с использованием соответствующих реагентов, системы детекции (универсальная двухстадийная система детекции PrimeVision (антитела к IgG мыши/кролика – HRP/DAB; «ПраймБиоМед», Россия) для проведения иммуногистохимических исследований) и мышиных моноклональных антител к Ki-67 (клон GM10; «ПраймБиоМед», Россия). Методы включали анализ медицинской документации, изучение гистологических препаратов.

Клиническое наблюдение

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Тюменского государственного медицинского университета (протокол № 108 от 09.09.2022), согласуется с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (приказ Минздрава России № 266 от 19.06.2003). Было получено информированное добровольное согласие пациентки.

Пациентка 23 лет поступила в стационар с жалобами на утомляемость, слабость и головокружение. Из анамнеза известно, что недомогания возникли полгода назад. За медицинской помощью не обращалась. В связи с появлением отека правой половины лица была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, по результатам которой выявлено образование верхней челюсти справа, деструктивное поражение костей черепа.

При общем осмотре состояние относительно удовлетворительное, нервно-психический статус без патологии. Температура тела 36,6°. Индекс массы

тела – 16,9 кг/м² (недостаточность питания 2-й степени). Кожные покровы бледно-розового цвета, без высыпаний. Отеков нет. Движения во всех конечностях в полном объеме. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. SpO₂ – 98%. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 70 ударов в минуту. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Диурез, стул не нарушены.

Аллергических реакций и непереносимости лекарственных средств, гемотрансфузий, туберкулеза, вирусных гепатитов, профессиональных вредностей, вредных привычек, приема медикаментов в анамнезе не было. Со слов пациентки, она наблюдалась у пульмонолога по поводу бронхиальной астмы.

Локально определялось нарушение симметричности лица, отмечалась отечность его правой стороны. При осмотре ротовой полости отмечена асимметрия твердого неба. В правом носовом ходе определено округлое образование розового цвета, перекрывающее просвет. Периферические лимфоузлы не увеличены.

При выполнении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга, шеи, лицевого скелета обнаружены объемное образование правой верхней челюсти с распространением на основание черепа, признаки диссеминированного деструктивного поражения костей черепа. Изменения в ткани головного мозга не отмечены. Дополнительно выявлено образование вдоль задней поверхности левой доли щитовидной железы. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы имели место признаки диффузно-узловых изменений паренхимы, образование левой доли (TIRADS 4-5). При выполнении КТ органов грудной клетки найдены множественные литические очаги костей; малый плевральный выпот справа. По результатам МСКТ ор-

ганов брюшной полости с контрастным усилением выявлены множественные литические очаги поражения костей скелета. По данным компьютерной томографии верхней и нижней конечностей наблюдалась картина множественных полиморфных очагов остеодеструкции в костях грудной клетки, верхних и нижних конечностей.

Были определены показания для операции и выполнено хирургическое удаление опухоли щитовидной железы, а также биопсия образования верхней челюсти.

При гистологическом исследовании образования области шеи в материале определялись фрагменты эпителиальной опухоли, преимущественно солидного строения, представленной крупными клетками с округло-овальными ядрами, зернистым хроматином, со светлоэозинофильной цитоплазмой, часть клеток с наличием ядрышек, фиброзной малоклеточной стромой, наблюдались многочисленные тонкостенные сосуды, единичные митозы, без некрозов. Образование было ограничено тонкой соединительнотканной псевдокапсулой, без инвазии, без признаков лимфоваскулярного опухолевого роста. Таким образом, верифицирована аденома паращитовидной железы (рис. 1).

При гистологическом исследовании области верхней челюсти в материале определялись фрагменты мезенхимальной опухоли, представленной преимущественно веретенновидными клетками с округло-овальными ядрами, светлоэозинофильной цитоплазмой, часть клеток с заметными ядрышками. Также обнаруживались многочисленные остеокластоподобные гигантские многоядерные клетки; строма фиброзная с обильной васкуляризацией тонкостенными сосудами капиллярного типа, отмечены очаговые кровоизлияния, зерна гемосидерина. Был верифицирован фиброзно-кистозный остейт верхней челюсти (рис. 2).

По результатам общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, общего анализа

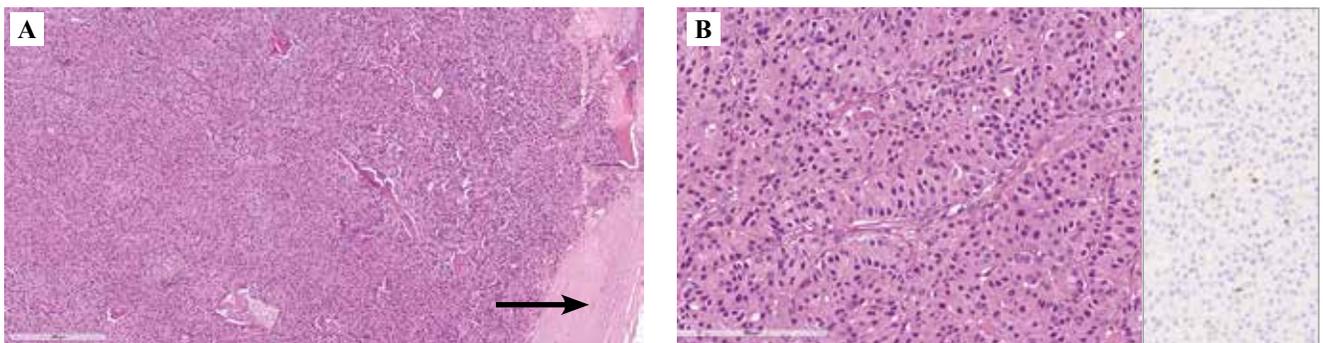


Рис. 1. Морфологическая картина аденомы паращитовидной железы.

А – опухоль ограничена тонкой соединительнотканной псевдокапсулой (стрелка). Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$. В – опухоль представлена полигональными клетками с округлыми ядрами, со светлоэозинофильной цитоплазмой, без признаков ядерной атипии и митозов. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 400$. Дополнительная панель: реакция на Ki-67. Иммуногистохимическое окрашивание, масштаб: 200 μm

Fig. 1. Histological examination of parathyroid adenoma.

A – tumor is encapsulated by a thin fibrous pseudocapsule (arrow). H&E stain, $\times 200$. B – tumour consists of polygonal cells with round nuclei, slightly eosinophilic cytoplasm, without nuclear atypia and mitoses. H&E stain, $\times 400$. Supplementary panel: Ki-67 expression. Immunohistochemical staining (IHC), scale bar: 200 μm

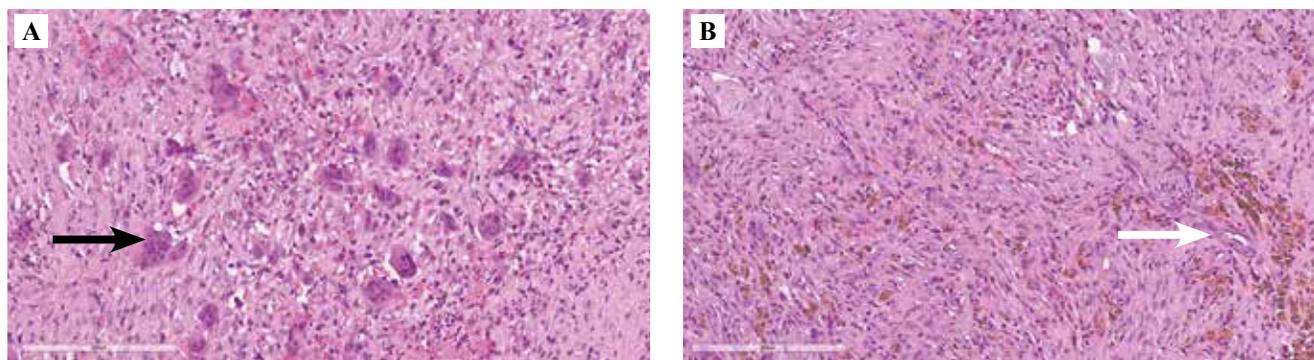


Рис. 2. Морфологическая картина фиброзно-кистозного остейта у пациентки с гиперпаратиреозом. А – в опухоли выявлены многочисленные гигантские многоядерные клетки (черная стрелка). В – очаги скопления гемосидерина (белая стрелка). Окрасивание гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 2. Microscopic characteristics of fibrocystic osteitis in a patient with hyperparathyroidism. A – numerous giant multinucleated cells in the tumor (black arrow). B – foci of hemosiderin deposition (white arrow). H&E stain, $\times 400$

мочи без патологии. Электрокардиограмма, эхокардиография – без патологии. По результатам расширенного биохимического анализа крови значение паратиреоидного гормона (ПТГ) составляло 861,7 пг/мл. Уровень ПТГ после операции снизился до 24,3 пг/мл. Пациентка выписана с рекомендациями продолжить наблюдение у терапевта и эндокринолога по месту жительства.

Таким образом, у пациентки имел место первичный гиперпаратиреоз на фоне аденомы паращитовидной железы, который обуславливал вторичный остеопороз, поражение костей всего тела, в том числе поражение костей лицевого скелета с развитием фиброзно-кистозного остейта.

Обсуждение

Фиброзно-кистозный остейт (ФКО) – редкое остеолитическое заболевание костей, обусловленное гиперпаратиреозом [2, 6]. Морфологическим субстратом первичного гиперпаратиреоза являются гиперплазия паращитовидных желез, аденома паращитовидных желез и карцинома паращитовидных желез [4].

В 5% случаев гиперпаратиреоза развивается ФКО [7]. Данное неопухоловое метаболическое состояние характеризуется активацией остеокластов в ответ на высокие уровни эндогенного ПТГ [6]. Активация остеокластов приводит к ремоделированию костей с развитием вторичного остеопороза, резорбции и очаговым литическим поражениям [2]. В результате получают кистозные полости, представленные разрастанием фиброзной ткани, с наличием гигантских многоядерных клеток по типу остеокластов, также вследствие кровоизлияний наблюдается очаговое скопление макрофагов, гемосидерина, что придает пораженным участкам коричневый цвет [4].

Остеолитические очаги как последствия нарушения кальциево-фосфорного обмена могут иметь рентгенологическую картину, сходную с таковой при миелом-

ной болезни, метастатических поражениях, карциноме, а также в отдельных случаях требуют дифференциальной диагностики с гигантоклеточными опухолями костей [2, 4, 6]. В обзоре В. Palla поражение лицевого скелета встречалось в 78% случаев [8]. При этом поражение нижней челюсти отмечалось в 40% случаев, верхней челюсти – 29%, в остальных случаях отмечалось поражение обеих челюстей [8].

Морфологически фиброзно-кистозный остейт (бурая опухоль) представлен гиперплазией остеокластов и напоминает гигантоклеточные опухоли, аневризмы костные кисты, что подчеркивает значимость комплексного мультидисциплинарного подхода в диагностике патологии как с определением лабораторных показателей (ПТГ, уровень кальция), так и сопоставлением результатов гистологических исследований с рентгенологическими и клинико-анамнестическими данными [4, 5, 7]. Лечение заключается в нормализации уровня паратиреоидного гормона, в случае первичного гиперпаратиреоза это удаление опухоли паращитовидных желез (в 85% аденомы). После резекции аденомы паращитовидных желез поражение костей, включая ФКО, обратимо.

Заключение

Повышенная онкологическая настороженность в отношении гиперпаратиреоза, обусловленного новообразованиями паращитовидных желез, необходима в диагностике и лечении системного остеопороза, а также при наличии поражений костей по результатам лучевых исследований, в том числе у пациентов молодого возраста. Своевременное выявление и хирургическое лечение аденомы паращитовидной железы являются ключевыми факторами профилактики развития тяжелых осложнений гиперпаратиреоза, включая вторичный остеопороз и фиброзно-кистозный остейт, что, в свою очередь, позволяет избежать инвазивных биопсий с целью диагностики поражений костей.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Ю.Г. Беликова, Д.А. Мурзаева.
Сбор и обработка материала – Д.А. Мурзаева, А.В. Симонов, Ю.Г. Беликова.
Написание текста – Д.А. Мурзаева, М.А. Грахова.
Редактирование – Д.А. Мурзаева, И.А. Трошина.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – Yu.G. Belikova, D.A. Murzaeva.
Collected the data and performed the analysis – D.A. Murzaeva, A.V. Simonov, Yu.G. Belikova.
Wrote the paper – D.A. Murzaeva, M.A. Grakhova.
Edited the manuscript – D.A. Murzaeva, I.A. Troshina.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Мазуренко С.О.* Бурные опухоли и остеопения у больных с уреимией (обзор литературы и клинические наблюдения). Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2008;2:68–76. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10433997> (получено 01.10.2025).
Mazurenko SO. Brown tumors and osteopenia of uremic patients (literature review and clinical reports). Vestnik of Saint-Petersburg University. Medicine. 2008;2:68–76 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10433997> (accessed 01.10.2025).
2. *Петросян К.М., Северская Н.В., Дербугов Д.Н., Курильчик А.А., Желонкина Н.В., Деметьев А.В. и др.* Тяжелая костная форма гиперпаратиреоза у больной с аденомой паращитовидной железы. Исследования и практика в медицине. 2018;5(1):96–105. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-11.
Petrosyan KM, Severskaya NV, Derbugov DN, Kurilchik AA, Zhelonkina NV, Dementev AV et al. Bone severe form of hyperparathyroidism in a patient with adenoma of parathyroid gland. Research and Practical Medicine Journal. 2018;5(1):96–105 (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-11.
3. *Kong SH, Kim JH, Park MY, Kim SW, Shin CS.* Epidemiology and prognosis of parathyroid carcinoma: real-world data using nationwide cohort. J Cancer Res Clin Oncol. 2021;147(10):3091–7. DOI: 10.1007/s00432-021-03576-9.
4. The WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.). WHO classification of tumours. Soft tissue and bone tumours. V. 3. 5th ed. Lyon: IARC, 2020. 368 p.
5. *Miwa S, Tanaka T, Aiba H, Yamada S, Otsuka T, Tsuchiya H.* Multiple bone cysts caused by hyperparathyroidism: a case report and review of the literature. Cancer Diagn Progn. 2023;3(5):590–6. DOI: 10.21873/cdp.10259.
6. *Misorowski W, Czajka-Oraniec I, Kochman M, Zgliczyński W, Bilezikian JP.* Osteitis fibrosa cystica—a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. Endocrine. 2017;58(2):380–5. DOI: 10.1007/s12020-017-1414-2.
7. *Nasser ML, Medawar S, Younan T, Abboud H, Trak-Smayra V.* Osteitis fibrosa cystica mimicking bone tumor, a case report. BMC Musculoskelet Disord. 2021;22(1):479. DOI: 10.1186/s12891-021-04374-7.
8. *Palla B, Burian E, Fliefel R, Otto S.* Systematic review of oral manifestations related to hyperparathyroidism. Clin Oral Investig. 2018;22(1):1–27. DOI: 10.1007/s00784-017-2124-0.

Информация об авторах

Джамиля Адильхановна Мурзаева – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения МКМЦ «Медицинский город».

Юлия Геннадьевна Беликова – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения МКМЦ «Медицинский город».

Мария Андреевна Грахова – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Института клинической медицины Тюменского ГМУ.

Алексей Владимирович Симонов – врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением МКМЦ «Медицинский город».

Ирина Александровна Трошина – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии Института клинической медицины Тюменского ГМУ.

Author information

Dzhamilya A. Murzaeva – Pathologist, Department of Pathology, Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”.
<https://orcid.org/0000-0002-2801-4485>

Yulia G. Belikova – Pathologist, Department of Pathology, Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”.
<https://orcid.org/0009-0000-7308-4872>

Maria A. Grakhova – Assistant, Department of Hospital Therapy with a course of Clinical Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-1657-0695>

Aleksei V. Simonov – Pathologist, Head of the Department of Pathology, Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”.
<https://orcid.org/0000-0001-8627-2469>

Irina A. Troshina – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy with a course of Clinical Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-7772-8302>

Всероссийская научная конференция «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии»

All-Russian scientific conference with international participation “Current issues of normal and pathological morphogenesis”

20–21 ноября 2025 года в Москве на базе НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» прошла Всероссийская научная конференция «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». Форум собрал более 200 участников из 15 городов России. В рамках конференции заслушаны 105 докладов, 55 из которых приведены молодыми учеными. Представлены сообщения из более чем 30 научных и практических учреждений. Программа включала в себя широкий спектр вопросов фундаментального и клинического характера по проблемам патологической анатомии и клеточной биологии. Среди выступивших были члены Российской академии наук – академики РАН В.В. Береговых, Н.Е. Кушлинский, Д.А. Сычев, члены-корреспонденты РАН Л.М. Михалева, Л.В. Кактурский, А.А. Москалев. Наряду с молодыми специалистами выступили профессора, доктора и кандидаты медицинских и биологических наук.

На пленарном заседании Л.М. Михалева зачитала доклад «Клинико-морфологические подходы к диагностике социально значимых заболеваний», Н.Е. Кушлинский сообщил о диагностической роли теста PD-1/PDL-1 при онкологических заболеваниях, А.А. Москалев осветил вопросы биологии старения и медицины здорового долголетия, Д.А. Сычев охарактеризовал взгляд клинического фармаколога на персонализированную медицину.

В кратком сообщении невозможно отразить широкий спектр более чем 100 сделанных

докладов. Каждый из участников конференции нашел для себя материалы в соответствии со своими профессиональными интересами.

В рамках конференции состоялся конкурс на соискание недавно учрежденной РНЦХ премии имени академика А.П. Авцына, целями которого являлись выявление и поддержка талантливых молодых исследователей в области морфологии. В нем участвовали 34 молодых специалиста, из которых конкурсная комиссия отобрала четырех победителей – это Д.Н. Масалимова, Н.С. Гладышев, Е.Г. Отлыга и А.В. Сентябрева.

Конференция прошла на высоком организационном уровне, позволила осветить важнейшие научные достижения, вызвала широкий интерес научной общественности и стала очередной важной вехой на пути развития отечественных морфологических наук.

*Л.В. Кактурский,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
научный руководитель
НИИ морфологии человека
им. акад. А.П. Авцына
РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского,*

*А.К. Конюкова
ответственный секретарь оргкомитета,
младший научный сотрудник
лаборатории клинической морфологии
НИИ морфологии человека
им. акад. А.П. Авцына
РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского*

