

КЛИНИЧЕСКАЯ и ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

При поддержке Российского общества патологоанатомов

Том 15 | № 2 | 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;
ЕГПНИ – «Белый список»;
РИНЦ;
представлен в информационной
базе данных eLIBRARY.ru

Включен в перечень ВАК

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

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

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

e-mail: cem.journal@mail.ru
www.cem-journal.ru

Тираж 500 экземпляров
Издательство
«Группа МДВ»
www.mdv-group.ru

Подписные индексы:

70045 по каталогу
агентства «Урал-Пресс»

70045 по каталогу «Пресса
России» через агентство АРЗИ

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

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

Главный редактор

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

Почетный редактор

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

Заместитель главного редактора

Зайратьяниц О.В., доктор мед. наук, профессор, Москва, Россия

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

Баринова И.В., доктор мед. наук,
Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

Корицунов 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

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 **2** | 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); Unified State List
of Academic Publications –
‘Whitelist’ (USLAP – ‘Whitelist’);
Russian Index of Science Citation
(RISC); and eLIBRARY.ru
database

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

Journal founder

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

Editorial office address

Tsyurupy st., 3,
Moscow, 117418, Russia
Managing editor Kulikova K.A.
Science editor Grushetskaya E.O.

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

+7 (499) 128-87-01

e-mail: cem.journal@mail.ru

www.cem-journal.ru

Edition of 500 copies

Publisher

“Gruppa MDV”

www.mdv-group.ru

Subscription index:

70045 according
to the “Ural-Press” agency catalog

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

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

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

Editor-in-Chief

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

Honorary Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive Secretary

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Н.П. Зверев, М.В. Самсонова,
Н.С. Карнаухов, А.К. Аллахвердиев*
Принципы оценки морфологического регресса
при немелкоклеточном раке легкого

5 *N.P. Zverev, M.V. Samsonova,
N.S. Karnauhov, A.K. Allakhverdiev*
Principles of assessing morphologic regression
in non-small cell lung cancer

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ORIGINAL RESEARCH

*В.А. Смольяникова, Е.Р. Дунаева, О.А. Гафурова,
К.И. Амплеевкова, О.Ю. Олисова*
Дифференциальная диагностика ранних форм
грибовидного микоза и аутоиммунных дерматозов

14 *V.A. Smolyannikova, E.R. Dunaeva, O.A. Gafurova,
K.I. Ampleenkova, O.Yu. Olisova*
Differential diagnosis of early forms of fungal mycosis
and autoimmune dermatoses

*Т.А. Гусарова, Н.В. Низяева, Т.В. Фокина,
А.А. Ахметшина, А.П. Алексанкин,
Р.Р. Баязитов, Л.М. Михалева*
Нейтрофилы периферической крови
и абортного материала при неразвивающейся
беременности

22 *T.A. Gusarova, N.V. Nizyaeva, T.V. Fokina,
A.A. Akhmetshina, A.P. Aleksankin,
R.R. Baiazitov, L.M. Mikhaleva*
Neutrophils of peripheral blood and products
of conception in non-viable pregnancy

*К.С. Масленкина, Л.М. Михалева, М.С. Наumenко,
Е.Н. Мотылев, А.Е. Бирюков, В.В. Печникова,
А.К. Конюкова, А.И. Михалев, М.Ю. Гуцин*
Нозологическая панорама заболеваний пищевода
в условиях многопрофильного стационара

33 *K.S. Maslenkina, L.M. Mikhaleva, M.S. Naumenko,
E.N. Motylev, A.E. Birukov, V.V. Pechnikova,
A.K. Konyukova, A.I. Mikhalev, M.Yu. Gushchin*
Nosological spectrum of esophageal diseases
in a multidisciplinary hospital

*Е.В. Пресняков, М.Г. Далгатова, И.У. Биктеев,
Ф.А. Федосеев, А.А. Харитонов, А.М. Емелин,
Е.Д. Копылов, И.Я. Бозо, Р.В. Деев*
Исходы репаративной регенерации костной
ткани после применения ординарного
и активированного остеопластического материала

42 *E.V. Presnyakov, M.G. Dalgatov, I.U. Bikhteev,
F.A. Fedoseev, A.A. Kharitonov, A.M. Emelin,
E.D. Kopylov, I.Y. Bozo, R.V. Deev*
Outcomes of reparative bone regeneration following
the application of conventional and activated
osteoplastic materials

М.Г. Федорова, О.В. Калмин,
Е.В. Комарова, Д.В. Никишин
Сравнение репаративного процесса
при применении полипропиленового сетчатого
протеза и ксеноперикардального имплантата

53 M.G. Fedorova, O.V. Kalmin,
E.V. Komarova, D.V. Nikishin
Comparative analysis of reparative processes using
polypropylene mesh prostheses and xenopericardial
implants

Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, Е.В. Мозговая,
М.А. Крышня, А.А. Блаженко,
Ю.П. Милютин, О.Н. Беспалова
Неалкогольная жировая болезнь печени
у беременных крыс и потенциал ее терапии
низкомолекулярными сахарами

62 G.Kh. Tolibova, T.G. Tral, E.V. Mozgovaya,
M.A. Kryshnia, A.A. Blazhenko,
Yu.P. Milyutina, O.N. Bespalova
Non-alcoholic fatty liver disease in pregnant rats
and the therapeutic potential of low-molecular-weight
sugars

А.А. Половинкина, М.Л. Бугрова
Исследование мозгового натрийуретического
пептида у крыс с экспериментальной хронической
сердечной недостаточностью

72 A.A. Polovinkina, M.L. Bugrova
Brain natriuretic peptide in rats with experimental
chronic heart failure

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ FOR PRACTITIONERS

А.В. Рагозин
OSINT-анализ расхождений клинического
и патологоанатомического диагноза

79 A.V. Ragozin
OSINT-analysis of discrepancies between clinical
and pathological diagnoses

Принципы оценки морфологического регресса при немелкоклеточном раке легкого

Н.П. Зверев¹, М.В. Самсонова^{1,2}, Н.С. Карнаухов¹, А.К. Аллахвердиев^{1,3,4}

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

² ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО Российский университет медицины, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легкого являются частой причиной смерти среди работоспособных граждан. Стандарт лечения наиболее распространенного подтипа – немелкоклеточного рака легкого – хирургическая резекция с последующей адъювантной фармакотерапией, однако развитие ранней диагностики и лечебных опций задает тенденцию к применению неoadъювантных стратегий, в связи с чем для врачей – онкологов, хирургов и патологов актуальным становится вопрос анализа регресса опухоли. Существующие на момент публикации обзора методы, которые возможно применять к немелкоклеточному раку, являются унифицированными и не предназначены для одной области. Создание системы оценки регресса немелкоклеточного рака легкого может послужить эффективным инструментом для всех специалистов, работающих с описанной выше локализацией, увеличив воспроизводимость результатов определения ответа опухоли среди патологов. Это позволит повысить точность клинического прогноза у пациентов, прошедших неoadъювантную терапию. В обзоре приведены как анализ научных исследований, изучающих морфологический регресс при немелкоклеточном раке легкого, в том числе при проведении иммунной терапии, так и сравнение с регрессом при лучевой терапии, а также предложения отдельных авторов и сообществ, заинтересованных в разработке единой системы.

Ключевые слова: патология, морфологический регресс, немелкоклеточный рак легкого

Для корреспонденции: Николай Павлович Зверев. E-mail: zverevnp1@zdrav.mos.ru

Для цитирования: Зверев Н.П., Самсонова М.В., Карнаухов Н.С., Аллахвердиев А.К. Принципы оценки морфологического регресса при немелкоклеточном раке легкого. Клин. эксп. морфология. 2026;15(2):5–13. DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.5-13.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 27.10.2025. Получена после рецензирования 25.11.2025. Принята в печать 10.12.2025.

Principles of assessing morphologic regression in non-small cell lung cancer

N.P. Zverev¹, M.V. Samsonova^{1,2}, N.S. Karnauhov¹, A.K. Allakhverdiev^{1,3,4}

¹ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

² Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract. Malignant neoplasms of the trachea, bronchus, and lung are a major cause of mortality among the working-age population. The standard of treatment for the most common subtype, non-small cell lung cancer, is surgical resection followed by adjuvant pharmacotherapy. However, the development of early diagnosis and treatment options is setting a trend towards the use of neoadjuvant strategies. That is why the issue of tumor regression evaluation is becoming relevant for oncologists, surgeons, and pathologists. Currently available methods applicable to non-small cell lung cancer are standardized but not for the definite site. The creation of a system for assessing the regression of non-small cell lung cancer can serve as an effective tool for all specialists working with this disease. Such a system would improve the reproducibility of tumor response assessment among oncologic pathologists, increase diagnostic accuracy for specialists in radiologic imaging, and facilitate the assessment of clinical prognosis in patients who have undergone

neoadjuvant therapy. The review analyzes studies addressing the principles of morphological regression assessment in non-small cell lung cancer, including the context of immune therapy, and compares these approaches with regression assessment in radiation therapy. It also summarizes proposals from individual authors and professional communities interested in developing a unified evaluation system.

Keywords: pathology, pathologic response, non-small cell lung cancer

Corresponding author: Nikolay P. Zverev. E-mail: zverevnp1@zdrav.mos.ru

For citation: Zverev N.P., Samsonova M.V., Karnaukhov N.S., Allakhverdiev A.K. Principles of assessing morphologic regression in non-small cell lung cancer. Clin. exp. morphology. 2026;15(2)5–13 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.5-13.

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

Received 27.10.2025. **Received in revised form** 25.11.2025. **Accepted** 10.12.2025.

Введение

Злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легкого занимают 3-е место (8,7%) по частоте встречаемости среди всех локализаций, причем у мужчин – 2-е место (14,5%), у женщин – 10-е место (3,9%) [1].

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является наиболее распространенным видом опухоли, имеющим разные патологические проявления [2]. На его долю приходится около 85% всех случаев рака легкого [3]. НМРЛ включает два наиболее частых гистологических фенотипа – это аденокарцинома (около 50% случаев) и плоскоклеточный рак (около 40% случаев) [4, 5]. К другим подтипам НМРЛ относятся крупноклеточная карцинома, которая диагностируется методом исключения, а также иные редкие опухоли [4].

Новообразования трахеи, бронхов и легкого выделяются как приносящие значительные социально-экономические потери. Возможности ранней диагностики опухолей легкого и развитие терапевтических опций задают тенденцию к применению неоадьювантной терапии НМРЛ в виде дополнения к уже устоявшемуся золотому стандарту лечения – полной хирургической резекции с последующей адьювантной лекарственной терапией. В связи с увеличением числа случаев применения неоадьювантной терапии с последующей хирургической резекцией становится актуальным вопрос принципов оценки морфологического регресса, которому в отечественной литературе уделено недостаточное внимание, что отражается в малом количестве научных публикаций. Целью публикации является обзор имеющейся литературы с анализом научных исследований, изучающих принципы оценки морфологического регресса при НМРЛ.

Лечение НМРЛ

В настоящее время стандартом лечения НМРЛ I и II стадии является анатомическая резекция легкого (лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия) с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией с последующей адьювантной лекарственной терапией [6], для III стадии предпочтительна химиолучевая терапия, тогда как для IV стадии – паллиативная системная и/или местная терапия [7].

В то время как различные виды иммунотерапии, например противораковые вакцины и интерлейкин-2, изучались с целью применения в качестве средств для неоадьювантной терапии, разработка молекулярно-биологических препаратов стала революцией в стратегии лечения распространенного НМРЛ [8, 9]. Тем не менее у большинства пациентов в течение 9–12 месяцев развивается приобретенная резистентность к «хроническому» лечению [2].

Неоадьювантное лечение также может привести к отсроченной хирургической резекции. Таким образом, при определении длительности предоперационной терапии необходимо соблюсти рациональный баланс, что не позволит чрезмерно задерживать потенциально излечивающую операцию. В настоящее время около 10% пациентов, получающих неоадьювантную лекарственную терапию или иммунотерапию, не проходят резекцию с лечебным намерением [10].

Применение неоадьювантной терапии перспективно в качестве эффективной стратегии лечения резектабельного НМРЛ, обладая потенциальными преимуществами по сравнению с адьювантной терапией, включая более комплексное предоперационное обследование, лучшее нацеливание на микрометастазы и снижение стадии узлов/опухолей [11].

История оценки морфологического регресса

Для стандартизированного определения морфологического регресса разработан ряд систем оценки степени ответа на терапию. Первое упоминание об унифицированной оценке морфологического регресса опухоли было предложено Г.А. Лавниковой и соавт. (1972), описывающими четыре степени патоморфоза опухоли, где I степень обозначена как отсутствие заметных изменений, а IV степень как полное исчезновение клеток опухоли [12]. В одних классификациях, таких как классификации I. Miller и S. Payne, предлагается сравнение карциномы до терапии и после нее, в других (остаточная раковая нагрузка (Residual Cancer Burden), модифицированная система оценки Райана, шкала оценки регрессии опухоли по Мандарду и др.) определяют размер остаточной опухоли. Сегодня наиболее широко зарекомендовавшей себя системой является

Residual Cancer Burden, используемая при оценке регресса опухолей молочных желез [13–16]. В целом, все унифицированные системы сходны по принципам оценки остаточной опухоли – полное отсутствие ответа, наличие ответа опухоли (может быть с разделением на выраженный/невыраженный ответ с определением процентной границы площади опухолевых клеток по отношению к площади опухолевого ложа) либо отсутствие ответа на лечение. Однако использование разных систем практикующими врачами приводит к расхождениям в оценке количества жизнеспособных опухолевых клеток [17]. Считается доказанным, что пациенты, у которых было определено отсутствие полного патологического ответа (pathologic complete response, pCR) в первичном очаге и лимфатических узлах, демонстрируют более высокий уровень выживаемости по сравнению с пациентами с менее выраженным регрессом или без такового [18–21]. Стадирование по системам Американского объединенного комитета по изучению рака [22] и TNM (tumor, nodus, metastasis) используются наиболее часто. Критерии постановки TNM стадии одинаковы для опухолей с лечением и без него, однако после неоадьювантной терапии стадия обозначается префиксом «у». На момент написания обзора определенного консенсуса по оценке морфологического регресса при НМРЛ не опубликовано.

Оценка регресса в НМРЛ

Первое упоминание патологического ответа после предоперационного лечения при НМРЛ датируется 1993 годом, когда К.М. Pisters et al. наблюдали полный патологический ответ примерно у 12% пациентов с поздними стадиями НМРЛ, получавших предоперационную лекарственную терапию. Авторы заключили, что полный патологический ответ определяет высокую выживаемость и функциональное состояние и потому должен рассматриваться как основная конечная точка при анализе программ предоперационной лекарственной терапии [23].

Ссылаясь на предыдущее исследование, в 1997 году К. Junker et al. предложили включение оценки патологического ответа в качестве конечной точки в дальнейшие исследования неоадьювантной терапии для пациентов с НМРЛ III стадии, а также указали, что стандартизация регрессии опухоли может способствовать лучшей сопоставимости результатов между различными исследованиями [24].

Первое предложение о стандартизации было выдвинуто К. Junker et al., указавшими, что после неоадьювантной терапии помимо достижения полной резекции опухоли регрессия до 10% остаточной опухолевой ткани имеет решающее значение для превосходных долгосрочных результатов [25]. Порог в 10% опухолевых клеток был негласно принят остальными исследователями и в последующем встречался практически во всех работах, связанных с оценкой патологического ответа при НМРЛ.

Позже было показано, что определение выраженного патологического ответа опухоли (major pathologic response, MPR) предсказывает общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с резецированным НМРЛ после неоадьювантной лекарственной терапии даже при контроле патологической стадии. Гистопатологическая оценка резецированных образцов после неоадьювантной лекарственной терапии важна в определении патологической стадии и оценке прогноза, ответа на лекарственную терапию и необходимости дополнительных адьювантных методов лечения [26].

MPR – значимый предиктор долгосрочной общей выживаемости у пациентов с НМРЛ, получающих неоадьювантную лекарственную терапию. MPR может служить суррогатной конечной точкой для оценки результатов дальнейшей лекарственной терапии и ответа на иммунотерапию в трансляционных клинических испытаниях, основанных на биомаркерах [27].

Метаанализ 28 исследований, включающих 7011 пациентов с НМРЛ, показал, что в среднем 18% достигли полного патоморфологического ответа (pCR) после неоадьювантной терапии. В этом исследовании пациенты с pCR имели значительно лучшую общую выживаемость, чем те, у кого ее не было (отношение рисков = 0,50 при доверительном интервале 95%: 0,45–0,56) [28].

Высокие показатели MPR и pCR, полученные в клинических испытаниях по оценке результатов неоадьювантной иммунотерапии с последующей химиотерапией или без нее, позволяют предположить, что больше пациентов с заболеванием II–III стадии будут кандидатами на хирургическое вмешательство даже при тех же критериях операбельности и резектабельности [29].

Применение иммунных методов в стратегии неоадьювантной терапии вызывает интерес исследователей в области как лечения, так и оценки патологического ответа.

Установлено, что более высокие уровни реакции на лиганд программированной клеточной смерти 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) до лечения были связаны с большей вероятностью достижения MPR [30] или pCR [31]. Однако не обнаружено никакой связи между повышенной экспрессией PD-L1 и более длительной выживаемостью.

Использование ниволумаба в качестве неоадьювантного препарата вызывало небольшое количество побочных эффектов, не приводило к отсрочке операции и характеризовалось достижением MPR в резецированных опухолях в 45% наблюдений. Мутационная нагрузка опухоли была предиктором патологической реакции на блокаду белка запрограммированной клеточной гибели 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) [32].

В исследовании G. Zhao et al. [33] в 13 из 21 наблюдения (61,9%) был достигнут MPR на неоадьювантной терапии с использованием комбинации пембролизумаба с химиотерапией, включая шесть наблюдений (28,6%), в которых достигнут pCR. Один пациент достиг pCR первичной опухоли, но имел метастазы в па-

рабронхиальные лимфатические узлы после лечения, определяемые как MPR. Лечебный патоморфоз в зоне опухоли характеризовался чаще всего фиброзом стенки бронха и перибронхиальных зон, некрозом, скоплением пенистых макрофагов, игольчатых структур холестерина при наличии гигантских многоядерных клеток. Остаточная опухоль была минимальной или отсутствовала.

S. Zhou et al. [34] в своем ретроспективном исследовании отметили, что неоадьювантная иммунотерапия эффективна и безопасна при лечении НМРЛ, однако оптимальное число циклов и идеальные маркеры для прогнозирования эффекта иммунотерапии нуждаются в дальнейшем изучении.

У пациентов с IB–IIIB стадией плоскоклеточной карциномы легких неоадьювантное лечение с химиотерапией может обеспечить более высокий процент исхода с достижением MPR и более длительную выживаемость в сравнении с только химиотерапией. MPR может служить суррогатной конечной точкой выживаемости для оценки неоадьювантной терапии, отмечают J. Liu et al. [35].

Актуальны работы о результатах лечебного патоморфоза местнораспространенного НМРЛ после иммунотерапии, в которых авторы отмечают значительные показатели достижения MPR и pCR [36, 37]. В одном из мультицентровых исследований при оценке результатов неоадьювантной иммунотерапии опухолей IIIa–IVa стадии была продемонстрирована трехлетняя послеоперационная выживаемость 88% [38].

Оценка регресса опухоли по данным лучевой терапии

Несмотря на оптимистичные заявления исследователей вплоть до предложения включения показателя морфологического регресса в дополнение к патологической стадии в оценке прогноза, существуют моменты, препятствующие возможности точной и воспроизводимой оценки, которая коррелировала бы с клиническими показателями.

Одним из таких факторов считается фиброз опухоли.

В 2000 году K. Suzuki et al. обратили внимание на то, что размер центрального фиброза является независимым прогностическим фактором при периферической аденокарциноме легких, столь же значимым, как и общепризнанные прогностические факторы сосудистой инвазии и метастазирования в лимфатические узлы, предложив оценивать его до операции, чтобы использовать этот прогностический фактор при принятии решения о типе хирургической резекции [39].

У плоскоклеточного рака легкого (ПРЛ) с фиброзной стромой более высокий инвазивный потенциал и прогноз хуже. Микросреда, созданная как клетками ПРЛ, так и перитуморальными фибробластами, может способствовать агрессивности рака [40]. В связи с этим не вполне ясен принцип оценки ответа опухоли на лече-

ние, учитывая тот факт, что в разных ситуациях фиброз может быть оценен как независимый прогностический фактор или же показатель агрессивности.

Лучевая диагностика используется как при первичной диагностике, так и для оценки опухолевого регресса, однако результаты ее разнятся с морфологической оценкой. Данные послеоперационной морфологической оценки не всегда соответствуют радиологическому ответу [41].

W.N. William et al. не удалось показать, что использование критериев оценки ответа солидных опухолей, применяемых в лучевой диагностике при компьютерной томографии, является надежным предиктором общей выживаемости у пациентов с НМРЛ, перенесших хирургическую резекцию после неоадьювантной лекарственной терапии [42].

Отдельно стоит выделить исследование NEOSTAR [43], в котором отмечено, что в некоторых случаях неоадьювантная иммунотерапия изменяет перитуморальную воспалительную среду, и при помощи лучевой диагностики может быть трудно определить, есть ли ответ опухоли (увеличение или уменьшение) вследствие наличия лимфоцитарных инфильтратов. Это явление описано как «узловая иммунная вспышка», которая наблюдалась в 11% случаев с доказанным гистологическим pCR после хирургической резекции.

Более перспективным методом по сравнению с традиционной компьютерной томографией является фтордезоксиглюкоза–позитронно-эмиссионная томография–компьютерная томография (ФДГ–ПЭТ–КТ). В 2020 году был опубликован экспертный консенсус по неоадьювантной иммунотерапии НМРЛ, признавший этот метод золотым стандартом для оценки ответа на неоадьювантную терапию [44]. В литературе имеются описания прогноза патологической реакции при локально распространенном НМРЛ на основании данных ФДГ–ПЭТ–КТ [45].

Предложения по стандартизации морфологического регресса

В связи с тем, что сегодня не существует определенного консенсуса по оценке морфологического регресса НМРЛ, в источниках литературы можно встретить различные предложения, призванные дополнить будущую систему оценки.

A. Pataer et al. показали, что при проведении многофакторного анализа, включающего оценку размера опухоли T, поражения лимфатических узлов и статус MPR, именно PRSC (prognostic score) имел прогностическое значение и позволял классифицировать пациентов на три прогностические группы, однако не превосходил результативность MPR или системы TNM-8 в однофакторном анализе [46].

Еще одним важным вопросом, который подняли Y. Ling et al. [47], является оценка патологического ответа метастазов в лимфатических узлах. В проведенном ими исследовании у трех из шести пациентов, ответ

опухоли на терапию которых оценивался как pCR, были патологические метастазы в лимфатических узлах, преимущественно в группе N2. Авторы предполагают, что следует разработать дополнительные критерии, позволяющие определить, может ли длительный интервал между предоперационным лечением и операцией или период непрерывной иммунотерапии после вмешательства дополнительно усилить противоопухолевый иммунный ответ и предотвратить рецидив опухоли, особенно в лимфатических узлах группы N2.

Отдельные исследователи предлагают добавление параметра «критерии патологического ответа, связанного с иммунитетом» (immune-related pathological response criterion, irPRC) в оценку морфологического регресса после системной терапии: irPRC может использоваться для стандартизации патологической оценки иммунотерапевтической эффективности, необходимо долгосрочное наблюдение для определения надежности irPRC как фактора прогноза безрецидивной и общей выживаемости [48]. Предложена оценка общих признаков irPRC – иммунная активация, гибель клеток, восстановление тканей, регрессивное ложе [49].

Y. Qu et al. предложили дифференцировать пограничные показатели для оценки морфологического регресса в зависимости от гистотипа опухоли – при многофакторном анализе жизнеспособная опухоль $\leq 10\%$ была независимым фактором для лучшего прогнозирования кумулятивной заболеваемости раком легких (lung cancer-specific cumulative incidence of death, LC-CID) у пациентов с ППЛ; у пациентов с аденокарциномой жизнеспособная опухоль $\leq 65\%$ была фактором для лучшего LC-CID и общей выживаемости. Пороговое значение процента остаточной жизнеспособной опухоли при ответе на неоадьювантную терапию для прогнозирования выживаемости различается между аденокарциномой и ППЛ [50].

В своей работе A. Weissferdt et al. [51] предложили минимальное количество срезов новообразования для наиболее точной оценки морфологического регресса – по мнению авторов, показатели точности не менее 90% для параметров оценки требуют либо предоставления всей остаточной первичной опухоли, либо не менее 20 срезов. Точные показатели не могут быть достигнуты с помощью традиционного метода макроскопии.

Обзор действий Международной ассоциации по изучению рака легких

В 2018 году Международная ассоциация по изучению рака легких (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) проявила инициативу в исследовании неоадьювантной терапии рака легкого, целью которой является предоставление четких определений и рекомендаций для оценки выраженности морфологического регресса опухоли после неоадьювантной терапии у пациентов с раком легкого I–III стадии. Первым

(или нулевым, по мнению авторов инициативы) шагом к осуществлению поставленной ими задачи было проведение семинара по неоадьювантной терапии рака легких, цель которого – обобщение данных о текущем состоянии неоадьювантной терапии при раке легких, основанных на метаанализах неоадьювантных исследований, а также обсуждение, стандартизация и гармонизация дизайна будущих исследований в определении морфологического ответа при НМРЛ [52].

После этого в 2020 году IASLC представила междисциплинарные рекомендации для патологической оценки образцов резекции рака легкого после неоадьювантной терапии [53]. Документ основан на экспертном мнении международной группы IASLC, а также международной группы экспертов – онкологов, хирургов и рентгенологов в области торакальной медицины. Авторы дали рекомендации для макроскопического и микроскопического исследований, в том числе с предложением отдельной оценки морфологического регресса опухоли в лимфатических узлах, где это представляется возможным. IASLC обращает внимание на то, что рекомендации должны стать основой для будущей работы, использование их в области клинического ухода и клинических испытаний возможно для продолжения исследовательской деятельности и дальнейшего подтверждения и/или изменения предложений – на данном этапе возникают трудности с отдельными вопросами, которые предстоит решить (например, при согласованном определении pCR для оценки MPR нет четкого критерия регресса при наличии отдельных опухолевых очагов в легких). Исторически принятое пороговое значение в 10% жизнеспособной опухоли [54–57] изучалось как в аденокарциномах, так и в плоскоклеточных карциномах, однако, учитывая отдельные исследования, в которых оптимальная граница для определения выживаемости отличается в зависимости от гистологического типа рака, вопрос оценки MPR остается открытым [50].

Следующим шагом IASLC был анализ воспроизводимости оценки патологического ответа, основанный на ранее опубликованных рекомендациях [58]. В исследовании согласие среди патологов по MPR наблюдалось у 68 пациентов (81%), а межэкспертное согласие составило 0,84 и 0,86 для невзвешенных и взвешенных средних значений, соответственно. В целом, невзвешенные и взвешенные методы не выявили существенных различий в классификации MPR. Наибольшее межэкспертное согласие специалистов наблюдалось в оценке случаев с более чем 95% жизнеспособной опухоли и 0% жизнеспособной опухоли. Наибольшие расхождения были зарегистрированы при интерпретации ложа опухоли, наличии выраженного стромального воспаления, трактовке реактивных пневмоцитов и неопластических клеток, а также диагностике инвазивной муцинозной аденокарциномы. Стоит заметить, что в данных рекомендациях авторы использовали пороговое значение для MPR в 10%.

Дальнейшие планы IASLC включают в себя применение цифровой оценки опухолевой регрессии на основе искусственного интеллекта и сравнение полученных результатов с таковыми при проведении анализа врачами-патологоанатомами. Также необходимо определение конечных точек оценки неоадьювантной терапии рака легких, уточнение связи между патологическим ответом и выживаемостью, определение пороговых значений pCR и MPR, коррелирующих с долгосрочными результатами, с учетом подтипов рака легких.

Заключение

Проведенный обзор научных исследований посвящен анализу морфологического регресса при немелкоклеточном раке легкого в ходе неоадьювантной лекарственной терапии, в том числе иммунотерапии. Авторы отдельных исследований выдвигали свои предложения по оценке морфологического регресса, однако согласованность по отдельным вопросам – учету поражения лимфатических узлов, дополнительных опухолевых узлов, а также определению критериев выраженного патологического ответа опухоли в зависимости от ее гистотипа – не была достигнута. Следование исторически сложившемуся порогу в 10% жизнеспособных опухолевых клеток можно подвергнуть сомнению, так как аденокарцинома и плоскоклеточный рак могут иметь различные показатели выживаемости при одинаковом проценте морфологического регресса. Важными задачами на сегодняшний день являются сбор информации и проведение мета-анализов, которые в будущем позволят согласовать единый метод оценки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 2024. 276 с. AD Kaprin, VV Starinskiy, AO Shakhzadova (eds.). Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(8):535–46. DOI: 10.1038/nrc3775.
3. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584–94. DOI: 10.4065/83.5.584.
4. Davidson MR, Gazdar AF, Clarke BE. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013;5 Suppl 5(Suppl 5):S463–78. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.43.
5. Langer CJ, Besse B, Gualberto A, Brambilla E, Soria JC. The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(36):5311–20. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.8126.
6. McDonald F, De Waele M, Hendriks LE, Faivre-Finn C, Dingemans AC, Van Schil PE. Management of stage I and II non-small cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600764. DOI: 10.1183/13993003.00764-2016.
7. Midthun DE. Overview of the initial treatment and prognosis of lung cancer. UpToDate, 2024. Available from: <https://www.uptodate.cn/contents/overview-of-the-initial-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer/print> (accessed 24.10.2025).
8. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3484–515. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.6065.
9. Broderick SR. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin*. 2020;30(2):215–20. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2020.01.001.
10. Stiles BM, Sepesi B, Broderick SR, Bott MJ. Perioperative considerations for neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160(5):1376–82. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.05.119.
11. Kalvapudi S, Vedire Y, Yendamuri S, Barbi J. Neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer: basis, promise, and challenges. *Front Oncol*. 2023;13:1286104. DOI: 10.3389/fonc.2023.1286104.
12. Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. Медицинская радиология. 1978;3:6–9. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30968835> (получено 24.10.2025). Lavnikova GA, Gosh TE, Talalaeva AV. Histological method of quantitative assessment of the degree of tumor radiation injury. *Medical Radiology*. 1978;3:6–9 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30968835> (accessed 24.10.2025).
13. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680–6. DOI: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cnrcr2820731105>3.0.co;2-c.
14. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005;47(2):141–6. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x.
15. Takeda FR, Tustumi F, de Almeida Obregon C, Yogolare GG, Navarro YP, Segatelli V et al. Prognostic value of tumor regression grade based on Ryan score in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(4):1241–7. DOI: 10.1245/s10434-019-07967-8.

16. Feeney G, Sehgal R, Sheehan M, Hogan A, Regan M, Joyce M et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4850–69. DOI: 10.3748/wjg.v25.i33.4850.
17. Provenzano E, Vallier AL, Champ R, Walland K, Bowden S, Grier A et al. A central review of histopathology reports after breast cancer neoadjuvant chemotherapy in the neo-tango trial. *Br J Cancer.* 2013;108(4):866–72. DOI: 10.1038/bjc.2012.547.
18. Nagtegaal ID, Glynne-Jones R. How to measure tumour response in rectal cancer? An explanation of discrepancies and suggestions for improvement. *Cancer Treat Rev.* 2020;84:101964. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.101964.
19. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838–48. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
20. Alexandrescu ST, Dumitru AV, Babiuc RD, Costea RV. Assessment of clinical and pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal adenocarcinoma and its therapeutic implications. *Rom J Morphol Embryol.* 2021;62(2):411–25. DOI: 10.47162/RJME.62.2.07.
21. Deutsch JS, Cimino-Mathews A, Thompson E, Provencio M, Forde PM, Spicer J et al. Association between pathologic response and survival after neoadjuvant therapy in lung cancer. *Nat Med.* 2024;30(1):218–28. DOI: 10.1038/s41591-023-02660-6.
22. MB Amin (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Springer, 2017. 1032 p. DOI: 10.1007/978-3-319-40618-3.
23. Pisters KM, Kris MG, Gralla RJ, Zaman MB, Heelan RT, Martini N. Pathologic complete response in advanced non-small-cell lung cancer following preoperative chemotherapy: implications for the design of future non-small-cell lung cancer combined modality trials. *J Clin Oncol.* 1993;11(9):1757–62. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.9.1757.
24. Junker K, Thomas M, Schulmann K, Klinke F, Bosse U, Müller KM. Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. *Histological assessment.* *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997;123(9):469–77. DOI: 10.1007/BF01192200.
25. Junker K, Langner K, Klinke F, Bosse U, Thomas M. Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. *Chest.* 2001;120(5):1584–91. DOI: 10.1378/chest.120.5.1584.
26. Pataer A, Kalhor N, Correa AM, Raso MG, Erasmus JJ, Kim ES et al. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2012;7(5):825–32. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318247504a.
27. Weissferdt A, Pataer A, Vaporiyan AA, Correa AM, Sepesi B, Moran CA et al. Agreement on major pathological response in NSCLC patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(4):341–8. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.11.003.
28. Rosner S, Liu C, Forde PM, Hu C. Association of pathologic complete response and long-term survival outcomes among patients treated with neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for NSCLC: a meta-analysis. *JTO Clin Res Rep.* 2022;3(9):100384. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100384.
29. Aguado C, Chara L, Antoñanzas M, Matilla Gonzalez JM, Jiménez U, Hernanz R et al. Neoadjuvant treatment in non-small cell lung cancer: new perspectives with the incorporation of immunotherapy. *World J Clin Oncol.* 2022;13(5):314–22. DOI: 10.5306/wjco.v13.i5.314.
30. Cascone T, William WN Jr, Weissferdt A, Leung CH, Lin HY, Pataer A et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med.* 2021;27(3):504–14. DOI: 10.1038/s41591-020-01224-2.
31. Provencio M, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal-Rubio J, Dómine M et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1413–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8.
32. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1976–86. DOI: 10.1056/NEJMoa1716078.
33. Zhao G, Zhang H, Xu F, Lu C, Zhu Q, Grossi F et al. Neoadjuvant pembrolizumab and chemotherapy in resectable clinical stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Transl Lung Cancer Res.* 2023;12(1):141–9. DOI: 10.21037/tlcr-22-871.
34. Zhou S, Hao X, Yu D, Liu S, Cao X, Su C et al. Preliminary efficacy evaluation of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer (In Chinese). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2021;24(6):420–5. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.102.13.
35. Liu J, Zhu L, Tang M, Huang X, Gu C, He C et al. Efficacy of neoadjuvant immunochemotherapy and survival surrogate analysis of neoadjuvant treatment in IB-IIIB lung squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2024;14(1):5523. DOI: 10.1038/s41598-024-54371-8.
36. Liang H, Yang C, Gonzalez-Rivas D, Zhong Y, He P, Deng H et al. Sleeve lobectomy after neoadjuvant chemoimmunotherapy/chemotherapy for local advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(1):143–55. DOI: 10.21037/tlcr-20-778.
37. Dai J, Zhu X, Li D, Huang Y, Liu X, He W et al. Sleeve resection after neoadjuvant chemoimmunotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2022;11(2):188–200. DOI: 10.21037/tlcr-22-56.
38. Schiavon M, Cannone G, Bertolaccini L, Gallina FT, Pezzuto F, Lorenzoni G et al. Safety and efficacy of salvage surgery after treatment with immune-checkpoint adjuvant inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: a multicentric study. *J Surg Oncol.* 2025;131(3):371–9. DOI: 10.1002/jso.27920.
39. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nagai K et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(3):893–7. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01331-4.
40. Takahashi Y, Ishii G, Taira T, Fujii S, Yanagi S, Hishida T et al. Fibrous stroma is associated with poorer prognosis in lung squamous cell carcinoma patients. *J Thorac Oncol.* 2011;6(9):1460–7. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318229189d.

41. Nishino M, Hatabu H, Hodi FS. Imaging of cancer immunotherapy: current approaches and future directions. *Radiology*. 2019;290(1):9–22. DOI: 10.1148/radiol.2018181349.
42. William WN Jr, Pataer A, Kalhor N, Correa AM, Rice DC, Wistuba II et al. Computed tomography RECIST assessment of histopathologic response and prediction of survival in patients with resectable non-small-cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2013;8(2):222–8. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182774108.
43. Sepesi B, Godoy M, William W, Vaporciyan A, Lin H, Leung C et al. P2.04-90 Nodal immune flare (NIF) following neoadjuvant anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):S745. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.1595.
44. Liang W, Cai K, Chen C, Chen H, Chen Q, Fu J et al. Expert consensus on neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(6):2696–715. DOI: 10.21037/tlcr-2020-63.
45. Bahce I, Vos CG, Dickhoff C, Hartemink KJ, Dahele M, Smit EF et al. Metabolic activity measured by FDG PET predicts pathological response in locally advanced superior sulcus NSCLC. *Lung Cancer*. 2014;85(2):205–12. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.04.010.
46. Pataer A, Weissferdt A, Correa AM, Vaporciyan AA, Sepesi B, Heymach JV et al. Major pathologic response and prognostic score predict survival in patients with lung cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(11):100420. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100420.
47. Ling Y, Li N, Li L, Guo C, Wei J, Yuan P et al. Different pathologic responses to neoadjuvant anti-PD-1 in primary squamous lung cancer and regional lymph nodes. *NPJ Precis Oncol*. 2020;4(1):32. DOI: 10.1038/s41698-020-00135-2.
48. Cottrell TR, Thompson ED, Forde PM, Stein JE, Duffield AS, Anagnostou V et al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1853–60. DOI: 10.1093/annonc/mdy218.
49. Weissferdt A, Pataer A, Vaporciyan AA, Correa AM, Sepesi B, Moran CA et al. Agreement on major pathological response in NSCLC patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(4):341–8. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.11.003.
50. Qu Y, Emoto K, Eguchi T, Aly RG, Zheng H, Chaft JE et al. Pathologic assessment after neoadjuvant chemotherapy for NSCLC: importance and implications of distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):482–93. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.11.017.
51. Weissferdt A, Leung CH, Lin H, Sepesi B, William WN, Swisher SG et al. Pathologic processing of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy. *Mod Pathol*. 2024;37(1):100353. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100353.
52. Blumenthal GM, Bunn PA Jr, Chaft JE, McCoach CE, Perez EA, Scagliotti GV et al. Current status and future perspectives on neoadjuvant therapy in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):1818–31. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.09.017.
53. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, Sholl L, Adusumilli P, Bubendorf L et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):709–40. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.01.005.
54. Chaft JE, Rusch V, Ginsberg MS, Paik PK, Finley DJ, Kris MG et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab plus chemotherapy and adjuvant bevacizumab in patients with resectable nonsquamous non-small-cell lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2013;8(8):1084–90. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31829923ec.
55. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, Rusch V, Pisters KM, Kalhor N et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):e42–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70334-6.
56. Doms C, Verbeke E, Stroobants S, Nackaerts K, De Leyn P, Vansteenkiste J. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1128–34. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9550.
57. Cascone T, Gold KA, Swisher SG, Liu DD, Fossella FV, Sepesi B et al. Induction cisplatin docetaxel followed by surgery and erlotinib in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(2):418–24. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.08.052.
58. Dacic S, Travis W, Redman M, Saqi A, Cooper WA, Borczuk A et al. International association for the study of lung cancer study of reproducibility in assessment of pathologic response in resected lung cancers after neoadjuvant therapy. *J Thorac Oncol*. 2023;18(10):1290–302. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.07.017.

Информация об авторах

Николай Павлович Зверев – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения МКНЦ имени А.С. Логинова.

Мария Викторовна Самсонова – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологической анатомии НИИ пульмонологии ФМБА России, ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения МКНЦ им. А.С. Логинова.

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

Ариф Керимович Аллахвердиев – доктор медицинских наук, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии МКНЦ имени А.С. Логинова, заведующий кафедрой онкологии и онкохирургии Российского университета медицины, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого РМАНПО.

Author information

Nikolay P. Zverev – Pathologist, Pathology Department, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
<https://orcid.org/0000-0001-8642-9569>

Maria V. Samsonova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Laboratory, Research Institute of Pulmonology; Leading Researcher, Pathology Department, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
<https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

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

Arif K. Allakhverdiev – Dr. Sci (Med.), Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Head of the Department of Oncology and Oncosurgery, Russian University of Medicine; Professor, A.I. Savitsky Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
<https://orcid.org/0000-0001-8378-2738>

Дифференциальная диагностика ранних форм грибвидного микоза и аутоиммунных дерматозов

В.А. Смольяникова, Е.Р. Дунаева, О.А. Гафурова, К.И. Амплеевкова, О.Ю. Олисова

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

Резюме. Введение. На ранних стадиях грибвидный микоз сложно отличить от доброкачественных дерматозов, таких как атопический дерматит и параспориоз. Существующие методы определения часто недостаточны. Цель исследования – оценить диагностическую значимость маркеров клеточной адгезии 1 (cell adhesion molecule 1, CADM1) и псориазина для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи 45 пациентов с антителами к CADM1 и псориазину. Объектами изучения послужили инцизионные биопсии кожи (6 мм) 15 пациентов с грибвидным микозом, 15 с атопическим дерматитом и 15 с параспориозом – все диагнозы были верифицированы гистологически и иммунофенотипически (для грибвидного микоза). Оценку результатов проводили методом подсчета процента положительно окрашенных клеток при помощи программного обеспечения QuPath v0.5.1.

Результаты. Выявлена статистически значимая разница в выраженности реакции на маркер CADM1 между грибвидным микозом и параспориозом. При грибвидном микозе выраженность реакции составляла в среднем 60% (50–90%), тогда как при параспориозе не более 20% или отсутствовала. Реакция на антитела к псориазину была одинаково высокой (>80%) при грибвидном микозе и атопическом дерматите без значимых различий.

Заключение. CADM1 демонстрирует высокую информативность в дифференциальной диагностике грибвидного микоза и параспориоза. В отличие от него псориазин не позволяет разграничить грибвидный микоз и атопический дерматит. Полученные данные обосновывают перспективность включения CADM1 в диагностические алгоритмы для выявления ранних форм грибвидного микоза.

Ключевые слова: грибвидный микоз, атопический дерматит, параспориоз, дифференциальная диагностика, иммуногистохимия, CADM1, псориазин

Для корреспонденции: Екатерина Романовна Дунаева. E-mail: dunaeva_e_r@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Смольяникова В.А., Дунаева Е.Р., Гафурова О.А., Амплеевкова К.И., Олисова О.Ю. Дифференциальная диагностика ранних форм грибвидного микоза и аутоиммунных дерматозов. Клин. эксп. морфология. 2026;15(2):14–21. DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.14-21.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 15.09.2025. Получена после рецензирования 02.10.2025. Принята в печать 10.12.2025.

Differential diagnosis of early forms of fungal mycosis and autoimmune dermatoses

V.A. Smolyannikova, E.R. Dunaeva, O.A. Gafurova, K.I. Ampleenkova, O.Yu. Olishova

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

Abstract. Introduction. Mycosis fungoides is challenging to diagnose in its early stages due to its resemblance to benign dermatoses like atopic dermatitis and parapsoriasis. Current diagnostic methods are often insufficient. The aim was to evaluate the diagnostic significance of cell adhesion molecule 1 (CADM1) and psoriasin (S100A7) markers for the differential diagnosis of these diseases.

Materials and methods. A retrospective immunohistochemical study of skin biopsies from 45 patients was conducted using antibodies to CADM1 and psoriasin. The study material consisted of 6-mm incisional skin biopsies from 15 patients with mycosis fungoides, 15 with atopic dermatitis, and 15 with parapsoriasis. All diagnoses were verified histologically and immunophenotypically (for mycosis fungoides). The results were evaluated by calculating the percentage of positively stained cells using QuPath v0.5.1 software.

Results. A statistically significant difference in CADM1 expression was found between mycosis fungoides and parapsoriasis. In mycosis fungoides, CADM1 expression averaged 60% (range 50–90%), while in parapsoriasis it did not exceed 20% or was absent. Psoriasin expression was equally high (>80%) in both mycosis fungoides and atopic dermatitis, with no significant differences.

Conclusion. CADM1 is a highly informative marker for differentiating mycosis fungoides from parapsoriasis, whereas psoriasin demonstrated no differential value between mycosis fungoides and atopic dermatitis. CADM1 shows promise for inclusion in diagnostic algorithms for early-stage mycosis fungoides.

Keywords: mycosis fungoides, atopic dermatitis, parapsoriasis, differential diagnosis, immunohistochemistry, CADM1, psoriasin

Corresponding author: Ekaterina R. Dunaeva. E-mail: dunaeva_e_r@staff.sechenov.ru

For citation: Smolyannikova V.A., Dunaeva E.R., Gafurova O.A., Ampleenkova K.I., Olisova O.Yu. Differential diagnosis of early forms of fungal mycosis and autoimmune dermatoses. Clin. exp. morphology. 2026;15(2)14–21 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.14-21.

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

Received 15.09.2025. **Received in revised form** 02.10.2025. **Accepted** 10.12.2025.

Введение

Грибовидный микоз (ГМ) является первичной эпидермотропной лимфомой кожи. На ГМ приходится около половины первичных лимфом кожи и 60% Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК) [1]. При классическом варианте ГМ выделяют три стадии – пятнистую, бляшечную и опухолевую. В 30% случаев ГМ прогрессирует с возможностью вторичного внекожного распространения в лимфатические узлы, внутренние органы и кровь [2]. Средний срок постановки диагноза может составлять около 3–5 лет [3]. В настоящее время заболеваемость ГМ в Российской Федерации – 0,02–1,73 случая на 100 тыс. населения в зависимости от региона страны [4]. Диагноз «грибовидный микоз» ставят на основании комплексной оценки клинической картины, морфологического, иммуногистохимического (ИГХ) и молекулярно-генетического исследований биопсийного материала. Базовая ИГХ панель для диагностики ТКЛК включает в себя маркеры CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD20, CD30. Кроме того, для дифференциальной диагностики ГМ могут быть использованы антитела к CD56, TIA-1 (T-cell intracellular antigen 1, ассоциированный с Т-клетками антиген 1), гранзим В, перфорин, TCR (T-cell receptor, рецептор Т-клеток) β F1 [5].

На ранних стадиях ГМ нередко обладает клинико-морфологическим сходством с доброкачественными аутоиммунными дерматозами, такими как мелкобляшечный парapsoriasis и atopический дерматит (АД), что вызывает значительные трудности в диагностике заболевания [6]. Проявления АД в разном возрасте отличаются. У взрослых высыпания представлены эритемой, папулами, шелушением, лихенизацией, множественными эксфолиациями и трещинами, которые локализуются преимущественно на сгибательной поверхности конечностей. Первоначальной локализацией высыпаний при мелкобляшечном парapsoriasis являются внутренняя поверхность предплечий, плеч и бедер, и представлены они пятнами или бляшками,

которые могут длительно оставаться ограниченной формой заболевания, в дальнейшем, при прогрессировании, сыпь затрагивает переднебоковые поверхности туловища. Патогенез и парapsoriasis, и atopического дерматита остается до конца не ясным [7]. Некоторые звенья АД, в частности барьерная дисфункция, имеют сходство с ТКЛК [6]. Наряду с этим необходимо отметить, что ТКЛК может развиваться на фоне длительно текущего и постоянно рецидивирующего АД [8]. Все это обуславливает необходимость поиска новых диагностических маркеров, расширение и совершенствование имеющихся сегодня панелей ИГХ диагностики ТКЛК. Наше внимание привлекли два перспективных маркера – CADM1 и псориазин.

CADM1 – это молекула клеточной адгезии, которая относится к суперсемейству иммуноглобулинов и широко распространена в организме человека, в том числе задействована в функционировании клеток кожи [9, 10]. CADM1 играет важную роль в патогенезе различных лимфом, участвуя в межклеточной адгезии, передаче сигналов и регуляции пролиферации клеток [11].

Псориазин – кальций-связывающий белок S100A7. Внутриклеточный псориазин взаимодействует с различными сигнальными белками, включая регулятор ядерного фактора κ B Jab1, и влияет на дифференцировку эпителия, в то время как секретируемый псориазин функционирует как антимикробный пептид и обладает способностью индуцировать хемотаксис нейтрофилов и Т-клеток, а также способствует пролиферации эндотелиальных клеток. Псориазин в значительной степени индуцируется интерлейкином (IL) 22 и комбинацией IL17 и фактора некроза опухоли альфа [12]. Усиленная реакция на маркер псориазин наблюдается при грибовидном микозе и atopическом дерматите [13, 14].

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 24-24 от 03.10.2024).

Таблица | Table

Клинические данные пациентов | Clinical data of patients

Характеристики Characteristics	Грибовидный микоз Mycosis fungoides	Атопический дерматит Atopic dermatitis	Парапсориаз Parapsoriasis
Общее число пациентов Number of patients	15	15	15
Возраст на момент постановки диагноза, среднее арифметическое (диапазон) Age at diagnosis, years, mean (range)	61 год (23–86) 61 years (23–86)	34 года (18–68) 34 years (18–68)	38 лет (18–62) 38 years (18–62)
Пол, м:ж Sex, m:f	9:6	6:9	11:4
Продолжительность течения заболевания, среднее арифметическое (диапазон) Duration of the disease, years, mean (range)	7 лет (1–20) 7 years (1–20)	14 лет (0,5–60) 14 years (0.5–60)	4 года (0,5–10) 4 years (0.5–10)

Объектами исследования послужили инцизионные биопсии кожи (6 мм), взятые на участках наиболее выраженных изменений у пациентов с ГМ, АД и парапсориазом. Материал набран ретроспективно из архива централизованного патологоанатомического отделения Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период 2018–2024 годов. В данное исследование были включены 15 пациентов с ГМ, 15 пациентов с АД, 15 пациентов с мелкобляшечным парапсориазом. Возраст пациентов варьировал от 18 до 86 лет (табл.). Средний возраст составил 61 год, 34 года и 38 лет, соответственно. Среди пациентов с грибовидным микозом у пяти диагностирована пятнистая стадия, у восьми бляшечная и у двоих узловая, что, согласно общепринятой системе стадирования TNMB, соответствовало T1, T2 и T3 стадиям. У пациентов с атопическим дерматитом клинически отмечались эритематозные высыпания, а у пациентов с парапсориазом бляшки. Средняя продолжительность течения заболевания у пациентов с ГМ составляла 7 лет, у пациентов с АД 14 лет, у пациентов с парапсориазом 4 года. Все пациенты проходили обследование в университетских клиниках. Каждый диагноз был верифицирован гистологически. Диагноз «грибовидный микоз» также подтвержден иммуногистохимически (CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8-) и молекулярно-генетически определением моноклональности по реаранжировке генов цепей T-клеточного рецептора.

Для изготовления парафиновых блоков материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, обезживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки по стандартным протоколам. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах с поликлональными кроличьими антителами psoriasin (Hangzhou Huaan Biotechnology Co., KHP) и CADM1 (Cloud-Clone Corp., США) по схемам, рекомендуемым фирмами-производителями. Оценку результатов проводили методом подсчета процента положительно окрашенных клеток при помощи программного обеспечения QuPath v0.5.1 (Великобритания) (рис. 1).

Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel версия 16.97 (Microsoft Corporation, США) и с помощью библиотеки Statsmodels посредством языка программирования Python. Использовались описательные методы статистики (среднее значение, стандартное отклонение, минимум и максимум выборок, медиана, верхний и нижний квартили распределений). Для сравнения двух групп использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Статистическую значимость определяли при $p < 0,05$.

Результаты

В группе пациентов с ГМ клиническая картина проявлялась пятнами от 3 до 5 см в диаметре на участках кожи, закрытых от солнечного облучения (ранняя стадия), бляшками различной степени инфильтрированности варибельной формы и размеров, а также у двоих пациентов крупными узлами с изъязвленной по-

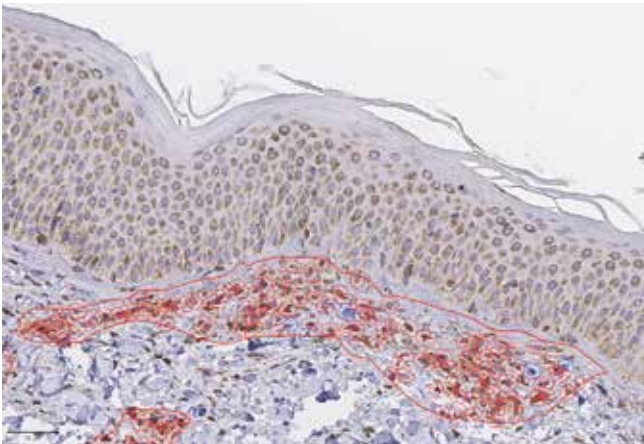


Рис. 1. Пример количественной оценки выраженности реакции на маркер CADM1 в программном обеспечении QuPath v0.5.1
Fig. 1. An example of quantitative assessment of CADM1 marker expression using QuPath v0.5.1 software

верхностью. Все пациенты отмечали сопровождение высыпаний интенсивным зудом. Среди наших пациентов пятеро длительно наблюдались у других врачей с диагнозами доброкачественных дерматозов – трое с псориазом, один с аллергическим дерматитом и один со склеродермией, поставленными на основании только клинической картины, без проведения диагностических исследований, получали различные топические глюкокортикостероидные средства (достигнут незначительный эффект в виде уменьшения яркости окраски высыпаний). Еще четверым пациентам по результату гистологического исследования был поставлен диагноз «парапсориаз/атопический дерматит» и назначен курс ультрафиолетовой фототерапии 311 нм (кратковременный эффект). Остальным пациентам диагноз «грибовидный микоз» поставлен при первичном обращении в клинику после проведения необходимых исследований.

В группе пациентов с atopическим дерматитом клиническая картина была представлена эритематозными очагами с мелкопластинчатыми и отрубевидными чешуйками, а также очагами лихенификаций. Большинство пациентов отмечали начало заболевания в детском или подростковом возрасте, и только у двоих первые высыпания были обнаружены в зрелом. У всех пациентов был отягощен семейный анамнез по atopическому дерматиту и/или бронхиальной астме.

В группе пациентов с парапсориазом клиническая картина была представлена симметричными пятнами и слегка инфильтрированными бляшками овальной либо полосовидной формы розоватого цвета и с шероховатой поверхностью на внутренней стороне плеч, предплечий или бедер с дальнейшим распространением на туловище. Средняя продолжительность заболевания составляла 4 года. Три пациента из 15 длительно (десять, восемь и шесть лет, соответственно) не обращались за медицинской помощью и не получали терапию ввиду различных обстоятельств.

При гистологическом исследовании препаратов пациентов с диагнозом «грибовидный микоз» фиксировались утолщение эпидермиса с диффузным гиперкератозом и очаговым паракератозом, выраженным акантозом, спонгиозом с формированием мелких пузырьков на паракератотических участках, а также очаговая вакуольная дистрофия клеток базального слоя. Дерма была отечна, преимущественно в верхней трети обнаруживался очагово-сливающийся и перифолликулярный лимфоцитарный инфильтрат с примесью единичных эозинофилов. Отмечались умеренный полиморфизм клеток инфильтрата, ядра клеток различной формы и размеров. На отдельных участках лимфоциты располагались цепочками вдоль базального слоя эпидермиса, имелся участок с выраженным экзоцитозом лимфоцитов, часть из которых была со светлым перинуклеарным ободком и тенденцией к образованию микроабсцессов, однако классические микроабсцессы Потрие встретились только в пяти наблюдениях.

У пациентов с atopическим дерматитом при гистологическом исследовании определялось неравномерное утолщение эпидермиса с гиперкератозом, паракератозом, выраженным акантозом, спонгиозом с образованием небольших пузырьков в роговом слое, заполненных серозным содержимым и нейтрофилами. Дерма была резко отечна, вокруг сосудов и диффузно в дерме рассеянный лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью нейтрофилов и тучных клеток, последние с признаками дегрануляции. Наблюдался экзоцитоз единичных лимфоцитов и нейтрофилов.

Гистологическая картина кожи у пациентов с парапсориазом была представлена незначительным гиперкератозом с очаговым паракератозом. Воспалительный инфильтрат был умеренно выражен, располагался по ходу сосудов, без признаков атипичности лимфоцитов. Вместе с тем в десяти наблюдениях отмечался экзоцитоз лимфоцитов как единичных клеток, так и групп, что в ряде случаев затрудняло дифференциальную диагностику с грибовидным микозом.

При иммуногистохимическом исследовании с моноклональными антителами CADM1 выявлена статистически значимая разница в реакции на маркер при ГМ и парапсориазе. В препаратах пациентов с ГМ CADM1 обнаружена в лимфоцитах в 50% случаев и более (50% определялись в шести случаях, 70% в четырех, 80–90% в трех случаях.) В двух наблюдениях выраженность реакции была 10%, в одном случае материал был взят у пациента с узловой формой ГМ, в другом, несмотря на длительный анамнез заболевания, у пациента имелась бляшечная форма. Таким образом, среднее значение реакции (SD) составило 56,7%. Реакция на маркер CADM1 в материале пациентов с мелкобляшечным парапсориазом составляла менее 20% или не определялась вообще (20% в трех наблюдениях, менее 10% в четырех, и в восьми не определялась) – SD=6,7%. У пациентов с ГМ наиболее часто встречалось значение 50% (определялось шесть раз), а у пациентов с парапсориазом Мода составило 0% (определялось восемь раз). При проведении сравнительного анализа уровня выраженности реакции на маркер CADM1 между группой пациентов с ГМ и группой сравнения с парапсориазом медиана в первой группе составила 50%, в то время как во второй группе медиана была значительно меньше – 0%. Статистический анализ проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни, который выявил достоверное различие между группами ($U=10$; $p=0,000026$). Рассчитанный размер эффекта (r) составил 0,78, что указывает на связь между высоким уровнем реакции с антителом к CADM1 и диагнозом «грибовидный микоз».

Анализируя полученные результаты выраженности реакции на CADM1 и клинико-анамнестические данные пациентов с ГМ, можно также сделать вывод, что чем больше длительность заболевания, тем меньше белка определяется на поверхности клеток. У пациентов с выраженностью реакции менее 10% продолжи-

тельность болезни составляла 17 и 20 лет. У пациентов с выраженностью реакции 80–90% продолжительность составляла 4 года (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании с моноклональными антителами к псориазину статистически значимая разница в выраженности реакции между грибовидным микозом и атопическим дерматитом в цитоплазме лимфоцитов не выявлена. В обоих случаях реакция на маркер псориазин наблюдалась в 80% клеток и более. При АД среднее значение составило 95%, а при ГМ – 96%. Различия в реакции на данный белок в клетках эпидермиса также не обнаружены (рис. 3). Результаты анализа реакции на антитела к псориазину между группой пациентов с ГМ и группой с АД оставались незначительными независимо от примененного статистического метода ($p > 0,05$).

Обсуждение

Сложности диагностики ранних форм ГМ связаны с его клиническим и морфологическим разнообразием и возможностью имитировать длительно текущие хронические аутоиммунные дерматозы. Несмотря на

имеющиеся алгоритмы диагностики, она продолжает представлять значительные трудности как для дерматологов, так и для патологоанатомов. В литературе достаточно широко обсуждается поиск новых иммуногистохимических маркеров, которые могут представлять интерес в диагностическом плане, однако большинство работ основано на небольших выборках, а в качестве группы сравнения нередко используется здоровая кожа. В частности, в работе U. Wehkamp et al. отмечена значимая разница между реакцией на псориазин в эпидермисе здоровой кожи, при ГМ и псориазе [14]. В нашем исследовании уровень выраженности реакции на псориазин в коже при АД и ГМ был практически одинаковым. Вероятнее всего, это объясняется общностью патогенеза заболеваний. При ТКЛК, как и при АД, вырабатывается большое количество цитокинов Т-хелперами 2-го типа, к которым относятся IL4, IL5, IL10 и IL13, IL17A и IL22 [13]. Нельзя исключить, что псориазин участвует в прогрессии ГМ так же, как и при других злокачественных опухолях, таких как рак молочной железы, поджелудочной железы, легких и простаты. В нашем исследовании было

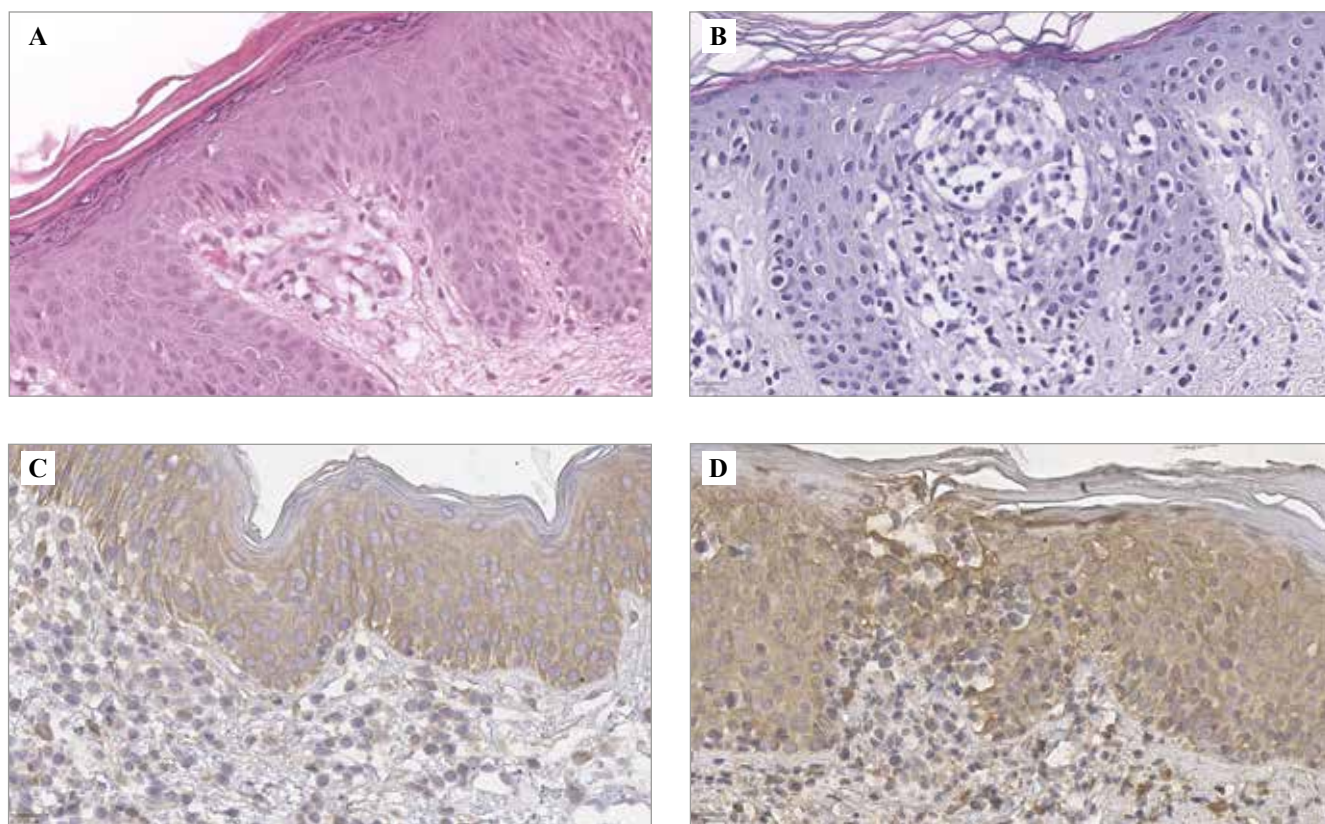


Рис. 2. Сравнительная гистологическая и иммуногистохимическая характеристика парапсориаза и грибовидного микоза.

А – парапсориаз. В – грибовидный микоз. С – площадь позитивной реакции на маркер CADM1 в лимфоцитах при парапсориазе. D – площадь позитивной реакции на маркер CADM1 в лимфоцитах при грибовидном микозе.

А, В – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. С, D – иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$

Fig. 2. Comparative histological and immunohistochemical characteristics of parapsoriasis and mycosis fungoides.

A – parapsoriasis. B – mycosis fungoides. C – CADM1 expression in lymphocytes in parapsoriasis. D – CADM1 expression in lymphocytes in mycosis fungoides (immunohistochemical study). A, B – H&E stain, $\times 200$. C, D – immunohistochemistry, $\times 400$

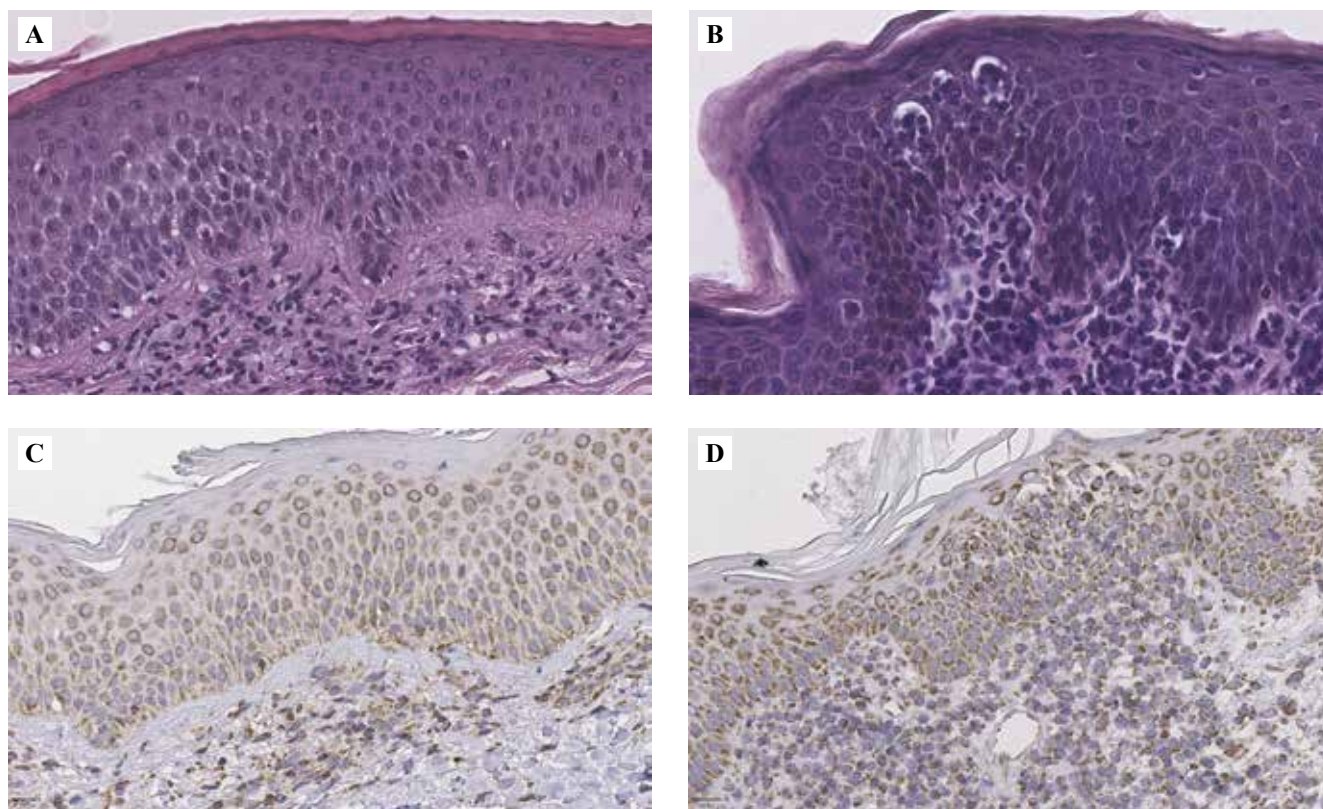


Рис. 3. Сравнительная гистологическая и иммуногистохимическая характеристика атопического дерматита и грибовидного микоза.

А – атопический дерматит. В – грибовидный микоз. С – площадь позитивной реакции на маркер псориазин (S100A7) в эпидермисе и лимфоцитах при атопическом дерматите. Д – площадь позитивной реакции на маркер псориазин (S100A7) в эпидермисе и лимфоцитах при грибовидном микозе. А, В – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. С, Д – иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$

Fig. 3. Comparative histological and immunohistochemical characteristics of atopic dermatitis and mycosis fungoides.

А – atopic dermatitis. В – mycosis fungoides. С – psoriasin (S100A7) expression in the epidermis and lymphocytes in atopic dermatitis. Д – psoriasin (S100A7) expression in the epidermis and lymphocytes in mycosis fungoides. А, В – H&E stain, $\times 200$. С, Д – immunohistochemistry, $\times 400$

только два наблюдения поздних стадий ГМ, в обоих случаях уровень псориазина был очень высокий, вместе с тем статистическая разница с ранними стадиями ГМ не выявлена. Необходимо проводить дальнейшие работы в этом направлении.

В настоящее время исследования, посвященные CADM1, в дерматологии единичны. Известно, что реакция на маркер CADM1 не ограничивается Т-хелперами 2-го типа или регуляторными Т-клетками, а может индуцироваться и в других типах клеток [11]. В одном исследовании [16] авторы изучили выраженность реакции CADM1 на ранних стадиях грибовидного микоза (32 пациента) и оценили его диагностическую значимость как маркера ГМ в сравнении с воспалительными дерматозами (11 с хроническим лихеноидным парapsoriasisом, 14 с красным плоским лишаем, 13 с токсикодермией, четыре с нумулярной экземой и восемь с базальноклеточной карциномой). Результаты показали, что CADM1 обнаруживался у пациентов с ГМ более чем в 90% случаев, а реакция

на маркер CADM1 при хронических дерматозах составляла менее 5%. Статистически значимая разница в образцах с положительной реакцией на CADM1 между доброкачественными заболеваниями кожи не обнаружена. Таким образом, авторы рассматривают CADM1 в качестве диагностического маркера ГМ. Наши результаты согласуются с данными литературы: CADM1 был обнаружен у пациентов с ГМ в среднем в 56% случаев, а у пациентов с бляшечным парapsoriasisом в 6%. В нашем подсчете p составил $2,6 \times 10^{-5}$, что подтверждает высочайшую статистическую значимость между группами.

Что касается прогностического значения CADM1 при ГМ, по данным E. Mashima et al. [16], высокая экспрессия гена *CADM1* ассоциирована с прогрессированием до узловых стадий заболевания, которая характеризуется неблагоприятным прогнозом и значительным снижением выживаемости, что объясняет корреляцию между уровнем CADM1 и низким показателем выживаемости. Исследование было проведено на материале

46 биопсий от пациентов с разными стадиями грибовидного микоза. В нашем материале такая зависимость не выявлена, напротив у пациентов с длительным течением (более 15 лет) реакция на маркер CADM1 была низкой, несмотря на наличие узлов, у пациентов же с более короткой продолжительностью ГМ (4–5 лет) уровень реакции был выше. Однако, учитывая, что эта тенденция прослеживалась на небольшой выборке, исследование необходимо продолжать.

Заключение

Дифференциальная диагностика ранних стадий грибовидного микоза и аутоиммунных дерматозов остается одной из ключевых проблем в клинической практике. Проведенное нами исследование показало, что более ценным маркером для дифференциальной диагностики грибовидного микоза и аутоиммунных дерматозов является CADM1. Несмотря на сходство клинической картины и морфологических изменений на ранней стадии грибовидного микоза и мелкобляшечного параспориоза, отмечалась значительная разница в реакции на маркер CADM1 – выраженность реакции была высокой во всех наблюдениях пациентов с грибовидным микозом, а в материале пациентов с параспориозом.

При изучении выраженности реакции на маркер псориазин, напротив, статистически значимая разница между грибовидным микозом и атопическим дерматитом не выявлена. По результатам нашего исследования эпидермальные клетки и лимфоциты как при атопическом дерматите, так и при грибовидном микозе имеют одинаково высокий уровень окрашивания. Дальнейшее изучение этого маркера при грибовидном микозе представляет значительный интерес в плане изучения роли антимикробного фактора в патогенезе заболевания.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – В.А. Смольяникова, О.Ю. Олисова.

Сбор и обработка материала – Е.Р. Дунаева, О.А. Гафурова.

Написание текста – Е.Р. Дунаева, О.А. Гафурова, К.И. Амплеевкова.

Редактирование – В.А. Смольяникова, О.Ю. Олисова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment –

V.A. Smolyannikova, O.Yu. Olisova.

Collected the data and performed the analysis – E.R. Dunaeva, O.A. Gafurova.

Wrote the paper – E.R. Dunaeva, O.A. Gafurova, K.I. Ampleenkova.

Edited the manuscript – V.A. Smolyannikova, O.Yu. Olisova.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703–14. DOI: 10.1182/blood-2018-11-881268.
2. Олисова О.Ю., Грекова Е.В., Варшавский В.А., Горенкова Л.Г., Алексеева Е.А., Залетаев Д.В., Сыдилов А.А. Современные возможности дифференциальной диагностики бляшечного параспориоза и ранних стадий грибовидного микоза. *Архив патологии*. 2019;81(1):9-17. DOI: 10.17116/patol2019810119 Olisova Olu, Grekova EV, Varshavskii VA, Gorenkova LG, Alekseeva EA, Zaletaev DV, Sydikov AA. Current possibilities of the differential diagnosis of plaque parapsoriasis and the early stages of mycosis fungoides. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2019;81(1):9-17 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol2019810119.
3. Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Карамова А.Э., Воронцова А.А., Новоселова Е.Ю. Эпидемиологические и клинические параметры Т-клеточных лимфом кожи (по данным регистра Российского общества дерматовенерологов и косметологов). *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2023;45(4):10–18. DOI: 10.17116/medtech20234504110. Kubanov AA, Rakhmatulina MR, Karamova AE, Vorontsova AA, Novoselova EYu. Epidemiological and clinical parameters of cutaneous T-cell lymphoma (based on the register of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists). *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;45(4):10–18 (In Russ.). DOI: 10.17116/medtech20234504110.
4. Грибовидный микоз. Клинические рекомендации. Министрство здравоохранения Российской Федерации. 2023. Доступно по адресу: <https://diseases.medelement.com/disease/грибовидный-микоз-кп-рф-2023/17542> (получено 12.09.2025). Mycosis fungoides. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2023. Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/грибовидный-микоз-кп-рф-2023/17542> (accessed 12.09.2025).
5. Лукьянов А.М., Шедько В.В., Бич Т.А. Может ли дерматоскопический критерий рассматриваться как дополнительная опция в диагностике ранних стадий грибовидного микоза? *Дерматовенерология. Косметология*. 2023;9(1):10–28. DOI: 10.34883/PI.2023.9.1.011. Lukyanau AM, Shedko VV, Bich TA. Can dermoscopic criterion be considered as an additional option in the mycosis fungoides early stages diagnosis? *Dermatovenereology. Cosmetology*. 2023;9(1):10–28 (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2023.9.1.011.
6. Peng S, Chen M, Yin M, Feng H. Identifying the potential therapeutic targets for atopic dermatitis through the immune infiltration analysis and construction of a ceRNA Network. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2021;14:437–53. DOI: 10.2147/CCID.S310426.
7. Meyer N, Mazereeuw-Hautier J, Launay F, Lamant L, Paul C. Cutaneous T cell lymphoma complicating severe atopic dermatitis. Is making a diagnosis the main challenge? *Dermatology*. 2009;218(2):168–71. DOI: 10.1159/000182251.
8. Verschuere E, Husain B, Yuen K, Sun Y, Paduchuri S, Senbabaloglu Y et al. The immunoglobulin superfamily receptome defines cancer-relevant networks associated with clinical outcome. *Cell*. 2020;182(2):329–44.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.007.
9. Huene AL, Sanders SM, Ma Z, Nguyen AD, Koren S, Michalek MH et al. A family of unusual immunoglobulin superfamily genes in an invertebrate histocompatibility complex. *Proc Natl*

- Acad Sci USA. 2022;119(40):e2207374119. DOI: 10.1073/pnas.2207374119.
10. Yamaguchi M, Morizane S, Hamada T, Miyake T, Sugaya M, Iwata H et al. The expression of cell adhesion molecule 1 and its splicing variants in Sézary cells and cell lines from cutaneous T-cell lymphoma. *J Dermatol.* 2019;46(11):967–77. DOI: 10.1111/1346-8138.15078.
 11. Ekman AK, Vegfors J, Eding CB, Enerbäck C. Overexpression of psoriasin (S100A7) contributes to dysregulated differentiation in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(4):441–8. DOI: 10.2340/00015555-2596.
 12. Yamamura S, Myangat TM, Sawamura S, Shimada S, Kashiwada-Nakamura K, Kajihara I et al. Serum circulating S100A7 and S100A15 DNA copies are elevated in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2025;52(6):1098–102. DOI: 10.1111/1346-8138.17727.
 13. Nguyen HLT, Trujillo-Paez JV, Umehara Y, Yue H, Peng G, Kiatsurayanon C et al. Role of antimicrobial peptides in skin barrier repair in individuals with atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7607. DOI: 10.3390/ijms21207607.
 14. Wehkamp U, Jost M, Wehkamp K, Harder J. Dysregulated expression of antimicrobial peptides in skin lesions of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(1):adv00017. DOI: 10.2340/00015555-3372.
 15. Yuki A, Shinkuma S, Hayashi R, Fujikawa H, Kato T, Homma E et al. CADM1 is a diagnostic marker in early-stage mycosis fungoides: multicenter study of 58 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(6):1039–46. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.06.025.
 16. Mashima E, Sawada Y, Yamaguchi T, Yoshioka H, Ohmori S, Haruyama S et al. A high expression of cell adhesion molecule 1 (CADM1) is an unfavorable prognostic factor in mycosis fungoides. *Clin Immunol.* 2018;193:121–2. DOI: 10.1016/j.clim.2018.01.005.

Информация об авторах

Вера Анатольевна Смольяникова – доктор медицинских наук, профессор, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Екатерина Романовна Дунаева – врач-дерматовенеролог, ассистент кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Ольга Андреевна Гафурова – врач-патологоанатом, ассистент Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Кристина Игоревна Амплеевкова – студентка 4-го курса по специальности «лечебное дело» Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Ольга Юрьевна Олисова – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Author information

Vera A. Smolyannikova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0002-7759-5378>

Ekaterina R. Dunaeva – Dermatologist and Venereologist, Assistant, V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0002-5458-4991>

Olga A. Gafurova – Pathologist, Assistant, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0002-6813-3374>

Kristina I. Ampleenkova – 4th-year Student, Faculty of Medicine, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0009-0003-7666-8154>

Olga Yu. Olisova – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Нейтрофилы периферической крови и абортивного материала при неразвивающейся беременности

Т.А. Гусарова¹, Н.В. Низяева², Т.В. Фокина², А.А. Ахметшина²,
А.П. Алексанкин², Р.Р. Баязитов², Л.М. Михалева²

¹ Университетский клинический центр имени В.В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Резюме. Введение. Согласно клиническим рекомендациям, для выявления неразвивающейся беременности применяются ультразвуковое исследование и оценка плацентарных гормонов. На малых сроках диагностика требует экспертной оценки, а уровень гормонов может колебаться. В сомнительных случаях удаление плодного яйца откладывают на 1–2 недели. Необходимы более чувствительные маркеры для прогнозирования невынашивания беременности и оценки жизнеспособности эмбриона. Цель исследования – молекулярно-морфологическое исследование абортивного материала и периферической крови при неразвивающейся беременности.

Материалы и методы. В исследование были включены 103 женщины (18–42 года) на сроке беременности 5–14 недель: 45 пациенток с неразвивающейся беременностью, 20 пациенток с самопроизвольным выкидышем и 38 здоровых женщин (аборт по желанию) – группа сравнения. Проведены гистологическое исследование и иммуногистохимия с антителами к нейтрофильной эластазе, протеиназе 3. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровни протеиназы 3, миелопероксидазы.

Результаты. Наибольшая инфильтрация нейтрофилами децидуальной пластинки наблюдалась при неразвивающейся беременности – 60,25, при самопроизвольном выкидыше – 2,50, в группе сравнения – 7,60. Уровни миелопероксидазы и протеиназы 3 были значительно выше у женщин с невынашиванием ($p < 0,001$).

Заключение. Маркеры нейтрофилов в сыворотке крови могут являться потенциальными индикаторами невынашивания беременности. Новое понимание функциональной роли нейтрофилов в патофизиологии невынашивания может привести к обновлению прогностических инструментов и терапевтических стратегий.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, спонтанный выкидыш, нейтрофилы, нетоз, плацента, децидуальная пластинка

Для корреспонденции: Татьяна Анатольевна Гусарова. E-mail: tatianagusarova73@mail.ru

Для цитирования: Гусарова Т.А., Низяева Н.В., Фокина Т.В., Ахметшина А.А., Алексанкин А.П., Баязитов Р.Р., Михалева Л.М. Нейтрофилы периферической крови и абортивного материала при неразвивающейся беременности. Клини. экп. морфология. 2026;15(2):22–32. DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.22-32.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» № 125021302125-6 (№ FGFZ-2025-0005).

Статья поступила 11.12.2025. Получена после рецензирования 12.01.2026. Принята в печать 16.02.2026.

Neutrophils of peripheral blood and products of conception in non-viable pregnancy

Т.А. Gusarova¹, N.V. Nizyaeva², T.V. Fokina², A.A. Akhmetshina²,
A.P. Aleksankin², R.R. Baiazitov², L.M. Mikhaleva²

¹ V.V. Vinogradov University Clinical Center (branch), Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Center of Surgery", Moscow, Russia

Abstract. Introduction. According to clinical guidelines, the diagnosis of non-viable pregnancy relies on ultrasound and the assessment of placental hormone levels. In early pregnancy, diagnosis requires expert

evaluation. Hormone levels fluctuate, which is why it is challenging to diagnose non-viable pregnancy at early stages, which requires repeated examination in a 1–2-week time. Therefore, more sensitive biomarkers are needed to predict miscarriage and assess embryo viability. The study aimed to conduct a molecular morphological analysis of the products of conception and peripheral blood in missed abortion.

Materials and methods. The study included 103 women (18–42 years) at 5–14 weeks of gestation: 45 patients had missed abortion; 20 patients, spontaneous miscarriage; and 38, elective abortion in healthy women (the comparison group). Histological examination and immunohistochemistry with antibodies to neutrophil elastase and proteinase 3 were performed. Serum proteinase 3 and myeloperoxidase levels were determined using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The neutrophil infiltration of the decidual plate was 60.25 in missed abortion, 2.50 in spontaneous abortion, and 7.60 in elective abortion. Myeloperoxidase and proteinase 3 levels were significantly higher in women with miscarriage ($p < 0.001$).

Conclusion. Serum neutrophil markers may serve as potential indicators of miscarriage. A better understanding of the functional role of neutrophils in the pathophysiology of miscarriage may contribute to the development of novel prognostic tools and therapeutic strategies.

Keywords: missed abortion, spontaneous miscarriage, neutrophils, netosis, placenta, decidual plate

Corresponding author: Tatyana A. Gusarova. E-mail: tatianagusarova73@mail. ru

For citation: Gusarova T.A., Nizyaeva N.V., Fokina T.V., Akhmetshina A.A., Aleksankin A.P., Baiazitov R.R., Mikhaleva L.M. Neutrophils of peripheral blood and products of conception in non-viable pregnancy. Clin. exp. morphology. 2026;15(2)22–32 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.22-32.

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. 125021302125-6 (No. FGFZ-2025-0005).

Received 11.12.2025. **Received in revised form** 12.01.2026. **Accepted** 16.02.2026.

Введение

Нейтрофильные лейкоциты являются важнейшими клетками первой линии защиты. Для этого они используют фагоцитоз, генерируют активные формы кислорода, провоспалительные цитокины и хемокины, а также для инактивации патогенов могут формировать внеклеточные ловушки путем выброса нитей ДНК и гистоновых белков, связанных ферментами из азурофильных гранул: нейтрофильной эластазой, миелопероксидазой, протеиназой 3 [1–4]. При этом нейтрофилы содержат простагландины, способствующие активации родовой деятельности, что важно для нормального течения беременности и родов [5]. Показано, что во время беременности уровень нейтрофилов повышается начиная с I триместра, нарастая к концу беременности [5, 6].

Известно, что невынашивание беременности наблюдается в 10–15,3% случаев [7–9], причем в I триместре чаще всего диагностируется неразвивающаяся беременность, при одноплодной гестации она встречается примерно в 2% случаев, при многоплодной – до 4% [10]. Согласно клиническим рекомендациям, разработанным Российским обществом акушеров-гинекологов, выкидыш (самопроизвольный аборт) представляет самопроизвольное изгнание или экстракцию эмбриона/плода до 22 недель [10–12]. Неразвивающаяся беременность (несостоявшийся выкидыш, замершая беременность) определяется как аномальная остановка в развитии (отсутствие сердцебиения) эмбриона/плода при невыведении его из полости матки с сохранением продуктов зачатия до 22 недель [10]. Выделяют также анэмбрионию, при которой на фоне гибели эмбриона/

плода возможно продолжение роста и развития экстраэмбриональных структур [10].

Децидуальная пластинка играет важную роль в имплантации и развитии плодного яйца, являясь границей матери и плода. В ней присутствуют популяции децидуальных клеток, иммунных клеток, клеток вневорсинчатого трофобласта, сосудов и соединительной ткани.

В литературе недостаточно информации о морфологических изменениях децидуальной пластинки при неразвивающейся беременности, в частности нет данных о том, что происходит в соскобах полости матки на разных сроках после остановки роста эмбриона при неразвивающейся беременности.

Цель исследования – провести молекулярно-морфологическое исследование абортивного материала и периферической крови при неразвивающейся беременности.

Материалы и методы

В исследование были включены 103 женщин в возрасте от 18 до 42 лет, срок беременности 5–14 недель. Первую группу составили 45 пациенток с неразвивающейся беременностью (НБ). Расхождение между календарным сроком гестации и данными ультразвукового исследования при НБ (с сохранением продуктов зачатия в полости матки) составило от 1 до 5 недель. Во вторую группу были включены 20 пациенток с самопроизвольным выкидышем (СВ). Группу сравнения составили здоровые женщины (аборт по желанию) ($n=38$). Материал соскоба полости матки был получен во время эвакуации плодного яйца, фиксирован в 10% формалине и залит в парафин с последующим вы-

полнением гистологических срезов толщиной 4 мкм. Проведено гистологическое исследование с окрашиванием гематоксилином и эозином и морфометрией с подсчетом клеток воспалительного ряда в 10 полях зрения при $\times 200$ (на площади 1 мм^2) на базе светового микроскопа Nexscope NE600 (NEXSCOPE, КНР), соединенного с камерой. Осуществлено иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к нейтрофильной эластазе, протеиназе 3 (антитела созданы в НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского) [13]. Для проявления результата реакции применяли систему детекции («ПраймБиоМед», Россия) с последующим докрасиванием 3,3'-диаминобензидином. По окончании инкубации срезы докрасивали гематоксилином Майера.

Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови пациенток определяли уровни протеиназы 3 (ПРЗ), миелопероксидазы (МПО) (Blue Gene, КНР), а также трофобластический $\beta 1$ -гликопротеин беременности (ТБГ) («Диатех-ЭМ», Россия). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.5 (STATTECH, Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Добровольное информированное согласие подписано всеми женщинами, включенными в исследование. Работа проведена в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 года и одобрена локальным этическим комитетом НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына (протокол № 35 (11) от 23.03.2022).

Результаты

При гистологическом исследовании с окрашиванием гематоксилином и эозином соскобов полости матки в группе НБ имело место преобладание инфильтрации децидуальной пластинки нейтрофильными лейкоцитами (Нл) по сравнению с другими группами (табл. 1). Отмечались множественные микроабсцессы и васкулиты, а также сочетание париетального и базального децидуита. При этом наиболее высокая инфильтрация нейтрофилами наблюдалась при НБ, количество нейтрофилов в этих случаях составляло 60,25 (24,17; 139,28), при СВ – 2,50 (0,00; 35,80), в группе сравнения – 7,60 (1,85; 18,50) (табл. 1). Количество плазмочитов было выше при НБ, чем при СВ (табл. 1). Значимые отличия в количестве лимфоцитов между группами НБ и СВ не отмечены (табл. 1, рис. 1 А–F). В группе сравнения в децидуальной пластинке присутствовала незначительная лимфомакрофагальная инфильтрация.

При иммуногистохимическом исследовании с первичными антителами к нейтрофильной эластазе, МПО, ПРЗ выявлялось позитивное окрашивание цитоплазмы Нл, большинство Нл с позитивным окрашиванием имело контур в виде венчика или короны либо было звездчатой формы, которая, вероятно, сформировалась за счет выброса содержимого из азурофильных гранул и образования внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ). Наряду с этим в группе НБ, особенно после 2–3-й недели остановки роста эмбриона, по ультразвуковому исследованию отмечался высокий процент разрушенных Нл без признаков иммуногистохимического окрашивания к маркерам Нл, их присутствовало более 50%, в отдельных наблюдениях достигая 75–90% (рис. 2 А–К, табл. 1). Начиная со 2–3-й недели при НБ определялись плазмочиты (рис. 3 А–D).

Отмечено значимое повышение МПО и ПРЗ в сыворотке крови при НБ и СВ по сравнению с показателями группы здоровых женщин ($p < 0,05$). Так, концентрация миелопероксидазы составила при НБ 729,65 нг/мл (478; 866), при СВ – 752 нг/мл (517; 825), в группе сравнения – 6,40 нг/мл (4; 128), а протеиназы 3 – 100 нг/мл (51; 133), 98,73 нг/мл (72; 124), 22 нг/мл (17; 29), соответственно.

Хотя концентрация МПО и ПРЗ при НБ была сопоставима в крови у пациенток с самопроизвольным выкидышем и НБ (табл. 2), уровень воспалительной инфильтрации в соскобе был значимо выше при НБ.

По нашему мнению, высокие уровни ПРЗ, МПО в сыворотке крови свидетельствуют об активации нейтрофилов и могут служить потенциальными индикаторами невынашивания беременности (заявка на патент № Вх. W25025178 рег. № 2025110092 от 21.04.2025) и угрозы выкидыша. Чувствительность для МПО 92%, специфичность 100%; AUC 0,97 $p = 0,0000097$ ($< 0,00001$); оптимальный порог (Cut off) = 239,8 нг/мл. Для ПРЗ чувствительность составила 87%, специфичность 100%;

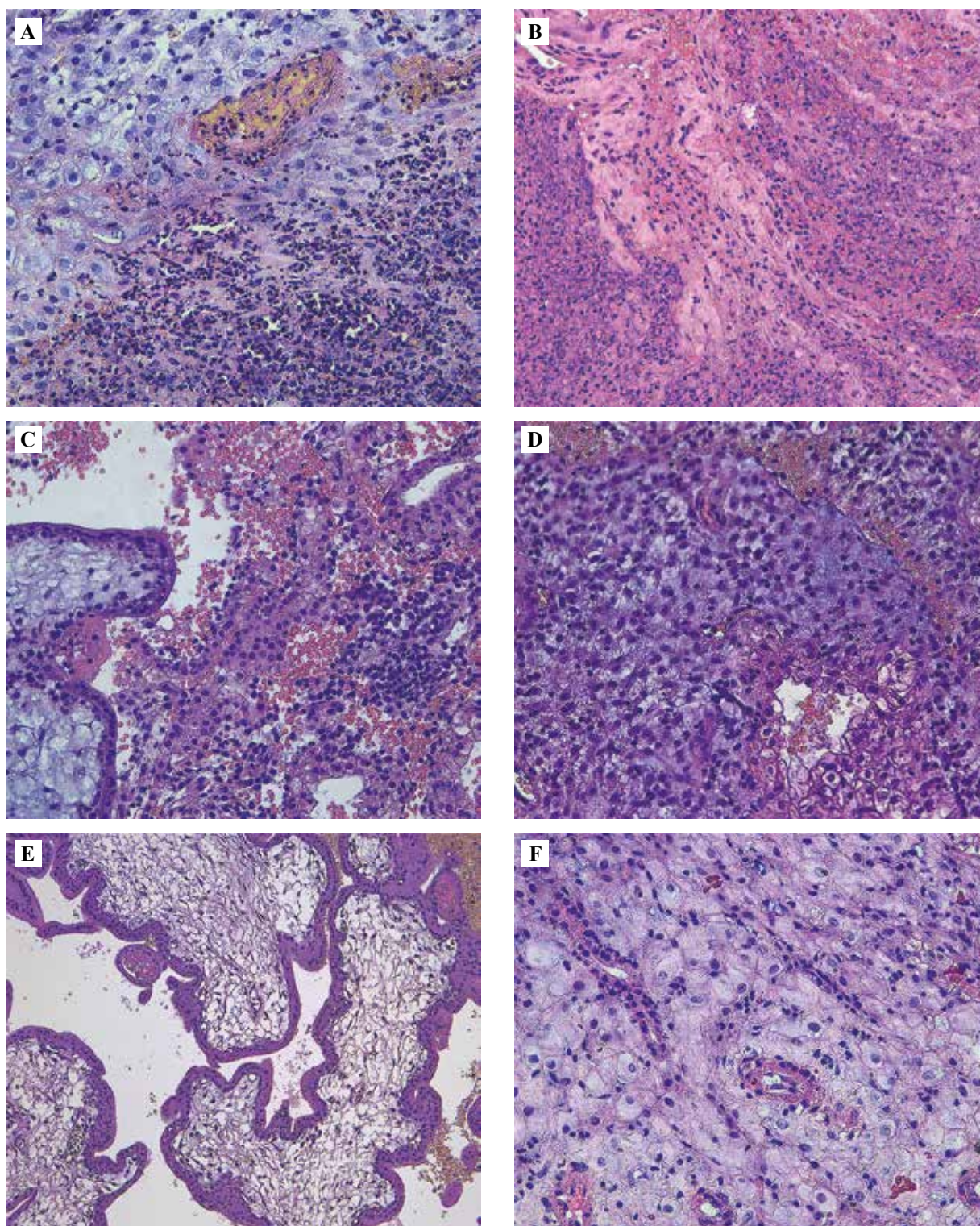


Рис. 1. Гистологическое исследование соскобов полости матки при неразвивающейся беременности (А, В), самопроизвольном выкидыше (С, D) и аборте по желанию (группа сравнения) (Е, F).

А, В – высокий уровень инфильтрации нейтрофилами при неразвивающейся беременности (А), присутствие фрагментированных Нл (В). С, D – присутствие очаговой и рассеянной лимфомакрофагальной инфильтрации в децидуальной оболочке с примесью единичных нейтрофилов. Е, F – присутствие очаговой лимфомакрофагальной инфильтрации в децидуальной оболочке (группа сравнения – аборт по желанию), децидуальная оболочка, ворсины плаценты. Окраска гематоксилином и эозином. А, С, D, F – $\times 200$, В, Е – $\times 100$

Fig. 1. Histological examination of the uterine cavity.

A, B – high level of neutrophil infiltration in missed abortion. C, D – focal and scattered lymphocyte and macrophage infiltration in the decidua, with single neutrophils, in spontaneous abortion. E, F – presence of focal lymphocyte and macrophage infiltration in the decidua, decidua, and placental villi in elective abortion. H&E stain. A, C, D, F – $\times 200$, B, E – $\times 100$

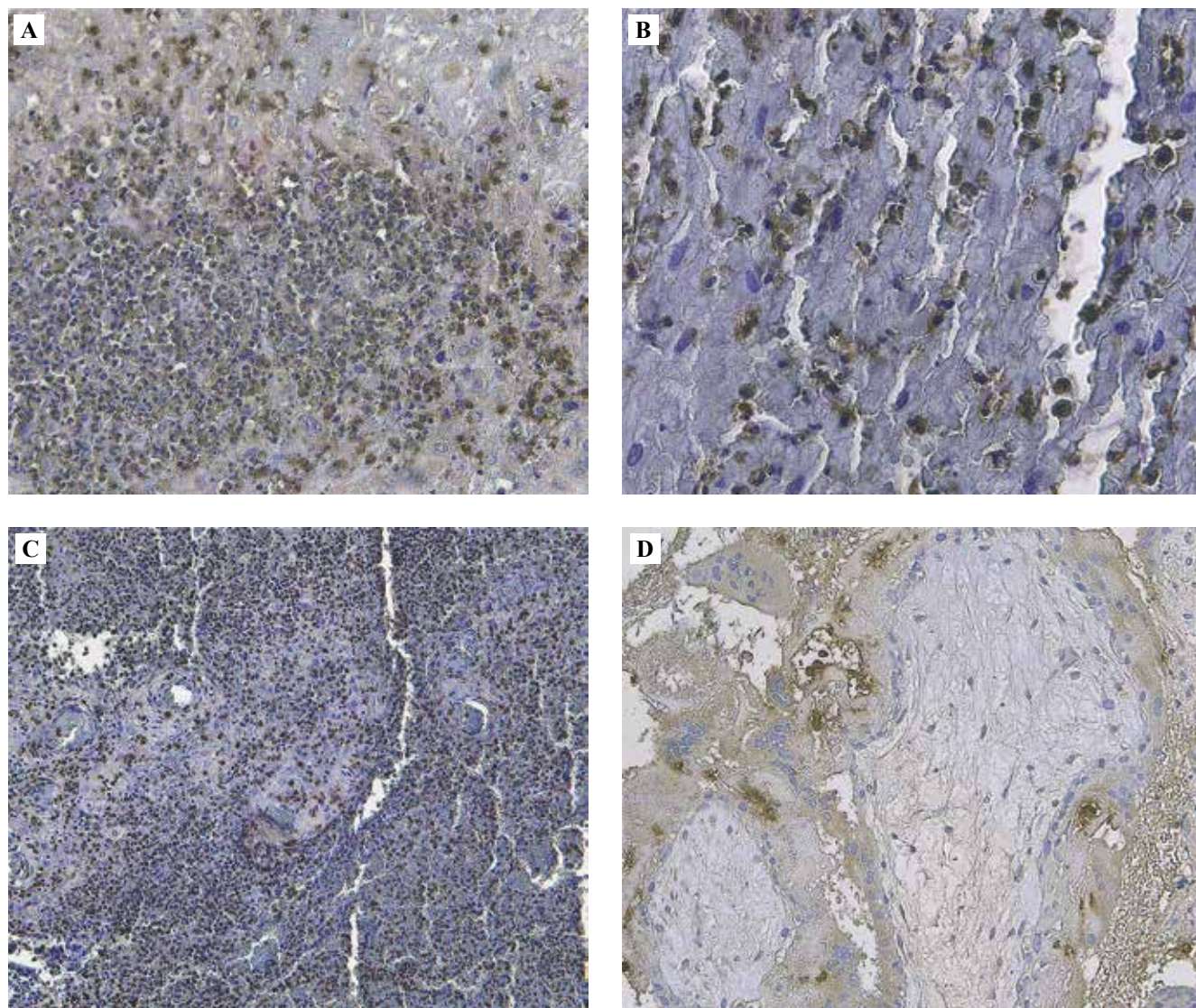


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование соскобов полости матки с первичными антителами к нейтрофильной эластазе (А–Е, Н–К) и протеиназе 3 (F, G). Анализ воспалительной инфильтрации децидуальной оболочки при неразвивающейся беременности на разных сроках остановки развития эмбриона и при персистенции остатков плодного яйца в полости матки.

А–С – неразвивающаяся беременность. Выраженная инфильтрация нейтрофилами децидуальной пластинки, цитоплазма Нл окрашена в коричневый (1–2 недели задержки) (А, В). D – инфильтрация Нл ворсин плаценты (2 недели задержки). Е – присутствие множественных сливающихся Нл в децидуальной пластинке, образующих скопления (отмечены как активированные, так и разрушенные Нл (2–3 недели задержки). F – наличие единичных активированных Нл (звездчатой формы) в децидуальной пластинке при самопроизвольном выкидыше. G, H – дегранулированные, лишенные окрашивания Нл (3–4 недели остановки роста эмбриона). При неразвивающейся беременности в зависимости от срока задержки остатков плодного яйца отмечаются дегрануляция и разрушение нейтрофилов, потеря их цитоплазматического окрашивания. J – группа сравнения, Нл отсутствуют. K – миндалина (позитивный контроль для нейтрофильной эластазы). А, F, H, J – $\times 200$, B, D – $\times 400$, C, E, G, K – $\times 100$

Fig. 2. Immunohistochemical study of uterine cavity curettage with primary antibodies to neutrophil elastase (A–E, H–K) and proteinase 3 (F, G) in missed abortion (A–E, G, H), spontaneous abortion (F), and elective abortion (J). Analysis of inflammatory infiltration in missed abortion at different stages of embryonic development arrest and persistence of remnants of extraembryonic structures in the uterine cavity.

A–C – pronounced neutrophil infiltration of the decidual plate, the cytoplasm of neutrophils stained brown [1–2-week delay] (A, B). D – neutrophil infiltration of placental villi (2-week delay). E – multiple merging neutrophils in the decidual plate, forming clusters [both activated and destroyed neutrophils] (2–3-week delay). F – single activated star-shaped neutrophils in the decidual plate. G, H – degranulated, without staining neutrophils (3–4-week delay); depending on the duration of retained products of conception, neutrophils show degranulation and destruction, with loss of cytoplasmic staining. J – no neutrophils observed. K – tonsil (positive control for neutrophil elastase). A, F, H, J – $\times 200$, B, D – $\times 400$, C, E, G, K – $\times 100$

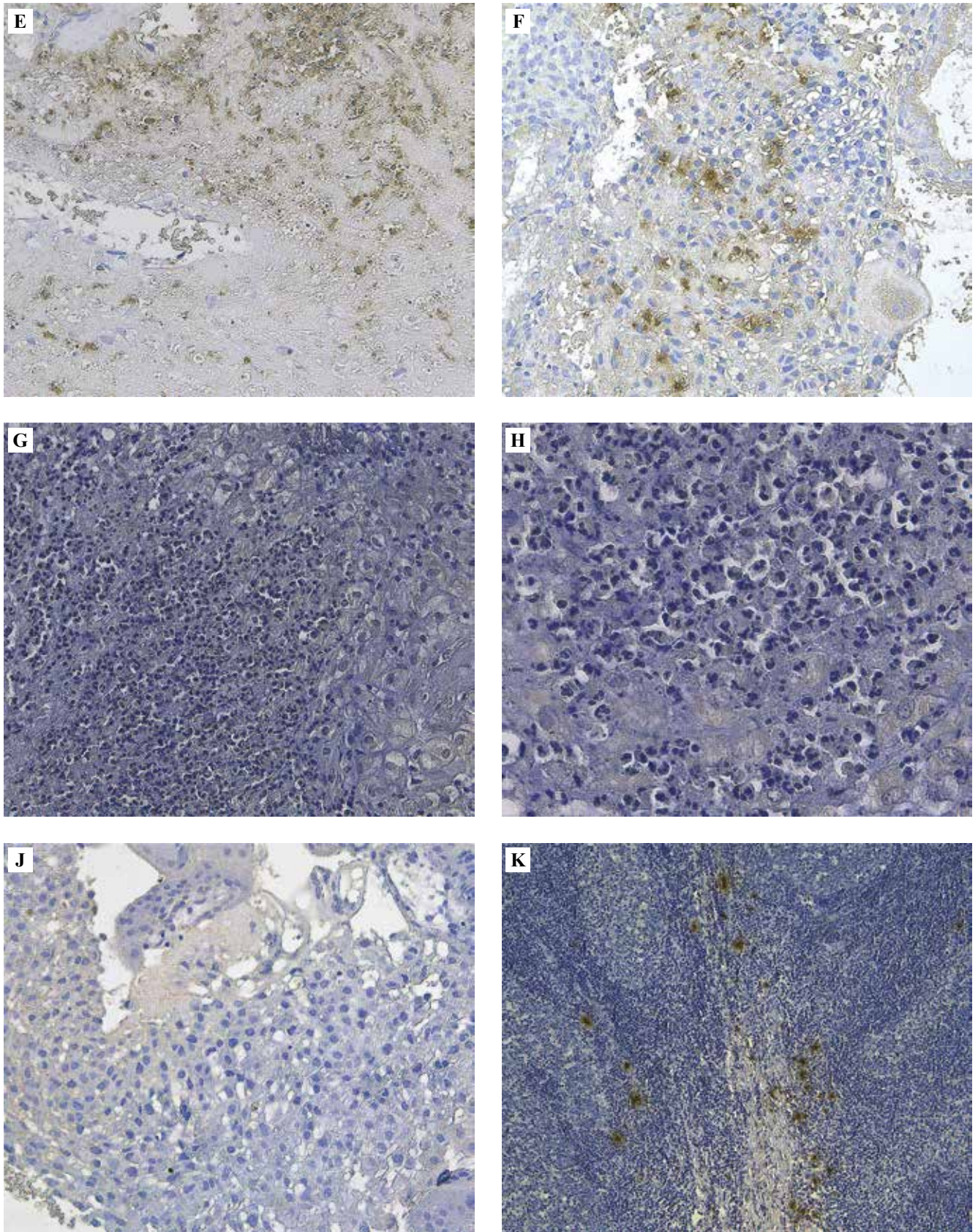


Рис. 2. Окончание
Fig. 2. Continued

Таблица 1 | Table 1

Анализ воспалительной инфильтрации децидуальной пластинки соскобов полости матки при невынашивании беременности | Analysis of inflammatory infiltration of decidua uterine curettage specimens

Воспалительная инфильтрация Inflammatory infiltration	Группа Group	Показатели Indicators		P
		Me	Q1; Q3	
Нейтрофильные лейкоциты Neutrophilic leukocytes	CB Spontaneous miscarriage (SM)	2,50	0,00–35,80	0,001 $p_{\text{НБ-СВ}}=0,009$ $p_{\text{МА-СМ}}=0,009$ $p_{\text{НБ-группа сравнения}}=0,009$ $p_{\text{МА-СГ}}=0,009$
	Группа сравнения Comparison group (CG)	7,60	1,85–18,50	
	НБ Missed abortion (MA)	60,25	24,17–139,28	
Лимфоциты Lymphocytes	CB SM	19,70	0,00–47,70	0,079 $p_{\text{НБ-СВ}}=0,273$ $p_{\text{МА-СМ}}=0,273$
	Группа сравнения CG	27,90	12,55–35,80	
	НБ МА	40,60	25,27–56,10	
Плазмоциты Plasmocytes	CB SM	0,30	0,00–0,90	0,001 $p_{\text{НБ-СВ}}=0,045$ $p_{\text{МА-СМ}}=0,045$ $p_{\text{НБ-группа сравнения}}=0,003$ $p_{\text{МА-СГ}}=0,003$
	Группа сравнения CG	0,00	0,00–0,60	
	НБ МА	1,15	0,70–3,40	
Дегранулированные и фрагментированные нейтрофильные лейкоциты Degranulated and fragmented neutrophilic leukocytes	CB SM	0,00	0,00–25%	0,001 $p_{\text{НБ-СВ}}=0,017$ $p_{\text{МА-СМ}}=0,017$ $p_{\text{НБ-группа сравнения}}=0,005$ $p_{\text{МА-СГ}}=0,005$
	Группа сравнения CG	0,00	0,00–25%	
	НБ МА	25%	25%–75%	

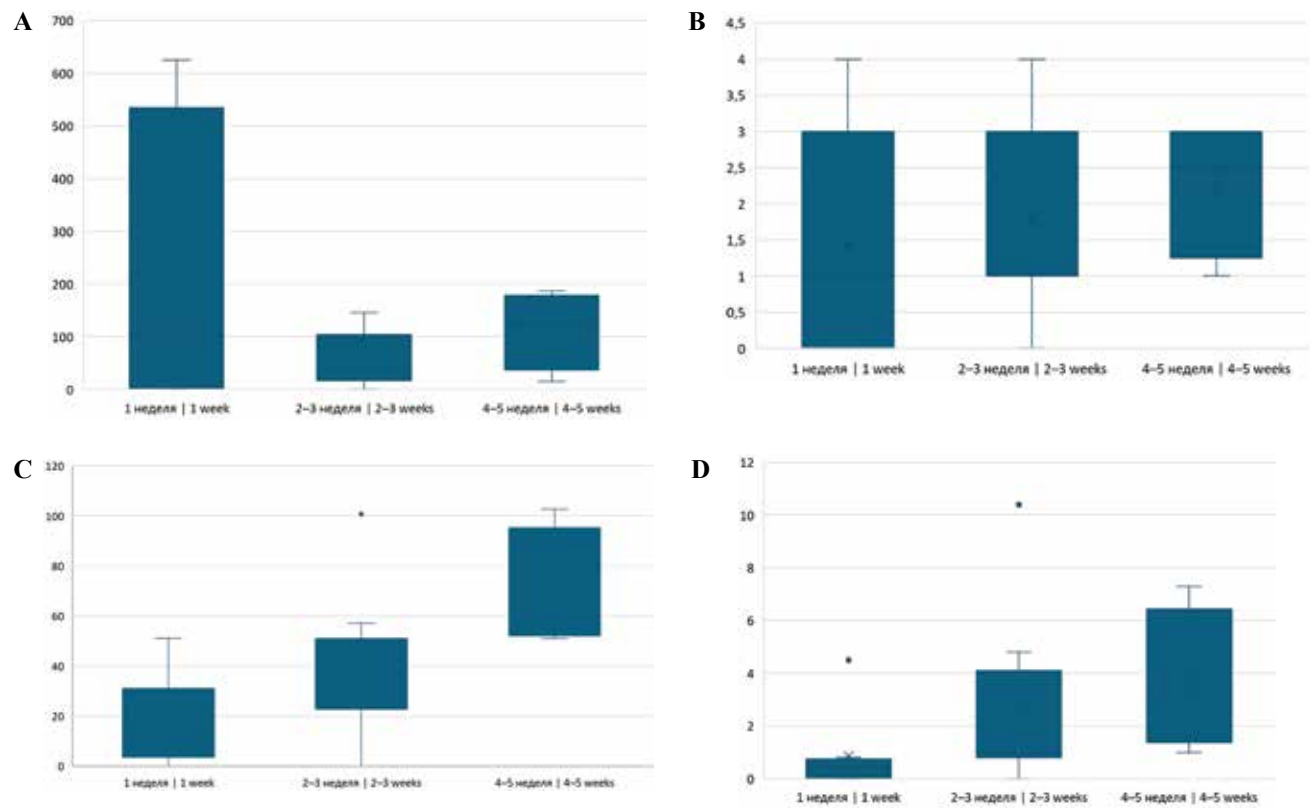


Рис. 3. Анализ воспалительной инфильтрации в соскобах полости матки при неразвивающейся беременности на разных сроках остановки развития эмбриона. А – нейтрофильные лейкоциты. В – фрагментированные и дегранулированные нейтрофильные лейкоциты. С – лимфоциты. D – плазмоциты
Fig. 3. Analysis of inflammatory infiltration in uterine cavity curettage in missed abortion at different stages of embryonic development arrest. A – neutrophils. B – fragmented and degranulated neutrophils. C – lymphocytes. D – plasmocytes

Таблица 2 | Table 2

Анализ МПО и ПРЗ в периферической крови при невынашивании беременности |
Analysis of MPO and PR3 in peripheral blood

Ферменты нейтрофилов Neutrophil enzymes	Группа Group	Показатели Indicators		P
		Me	Q1; Q3	
PR3, нг/мл PR3, ng/mL	СВ SM	100,09	50,97–133,42	<0,001* P _{группа сравнения-СВ} <0,001 P _{CG-SM} <0.001 P _{НБ-группа сравнения} <0,001 P _{MA-CG} <0.001
	Группа сравнения CG	22,04	16,82–28,65	
	НБ MA	98,73	71,90–123,87	
МПО, нг/мл MPO, ng/mL	СВ SM	752,15	517,17–824,60	<0,001* P _{группа сравнения-СВ} <0,001 P _{CG-SM} <0.001 P _{НБ-группа сравнения} <0,001 P _{MA-CG} <0.001
	Группа сравнения CG	6,40	4,07–127,72	
	НБ MA	729,65	478,20–866,42	

* – различия показателей статистически значимы <0,001 | * – differences are statistically significant at <0.001

AUC 0,94; p=0,0000506 (<0,0001); оптимальный порог (Cut off) = 40,67.

При оценке у пациенток с НБ на разных сроках остановки роста эмбриона концентрация МПО, ПРЗ в сыворотке крови сохранялась на высоком уровне (рис. 4 А, В) и была ассоциирована с инфильтрацией инфильтрации НЛ в соскобе.

При оценке плацентарного белка ТБГ в сыворотке крови при СВ показатели составили 650 нг/мл (0,000–1615,75), в то же время при НБ они были значительно выше – 2844,00 нг/мл (1196,00–6451) (p<0,001). У женщин из группы сравнения показатели ТБГ соответствовали физиологической норме, медиана составила 17 067 нг/мл (12 399,00–36 275,00).

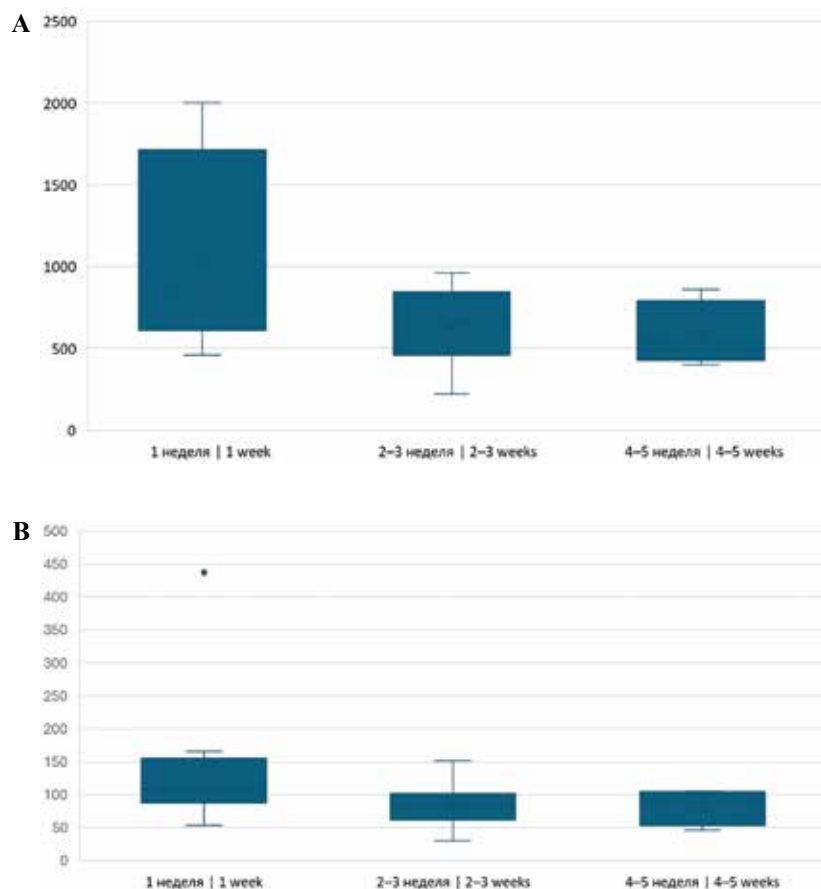


Рис. 4. Уровень маркеров нейтрофилов: миелопероксидазы (А) и протеиназы 3 (В) в сыворотке крови при неразвивающейся беременности на разных сроках остановки развития эмбриона

Fig. 4. Levels of neutrophil markers: myeloperoxidase (A) and proteinase 3 (B) in the blood serum in missed abortion at different gestation weeks

Обсуждение

Согласно клиническим рекомендациям [10], для выявления неразвивающейся беременности применяются ультразвуковое исследование и оценка плацентарных белков (β -хорионического гонадотропина, β -ХГЧ). Оценка жизнеспособности эмбриона на малых сроках требует экспертизы, а уровень β -ХГЧ может значительно колебаться [12]. В сомнительных случаях жизнеспособности эмбриона манипуляция по удалению плодного яйца может быть отложена на срок до 1–2 недель [14]. Однако оставление остатков плодного яйца несет риск развития воспалительных осложнений матки и органов малого таза. С учетом этого необходим поиск новых, более чувствительных и специфичных маркеров для прогнозирования невынашивания беременности и оценки состояния эмбриона и плода.

По последним данным литературы, выделяют классические нейтрофилы (N1), так называемые провоспалительные, участвующие в острых воспалительных реакциях, и регуляторные нейтрофилы (N2), которые продуцируют противовоспалительные цитокины, а также способствуют тканевой регенерации [15–17].

Нейтрофильные лейкоциты (N1) (провоспалительные) способствуют увеличению цитотоксичности, участвуют в активации иммунного ответа путем продукции провоспалительных хемокинов и цитокинов, генерируют активные формы кислорода, а также могут выбрасывать ВНЛ [15–17].

Начиная с I триместра беременности может возникать повышение числа нейтрофилов [5, 6]. Количество нейтрофилов выше $11,5 \times 10^9/\text{л}$, даже до $14 \times 10^9/\text{л}$ или $17 \times 10^9/\text{л}$, нередко относят к референсным значениям и рассматривают как границу нормы [6]. Однако нельзя исключить, что в этом механизме участвуют нейтрофилы двух разных популяций: при физиологической беременности нейтрофилез обусловлен преобладанием нейтрофилов типа N2 (противовоспалительных), поддерживающих беременность, в то время как при патологии беременности, наоборот, преобладают провоспалительные нейтрофилы – типа N1. При этом МПО и ПРЗ содержатся значительно меньше в азурофильных гранулах по сравнению с нейтрофильной эластазой, но они могут являться более специфичными маркерами при дегрануляции и выбросе ВНЛ [18].

Считается, что уровень активированных нейтрофилов ассоциирован с началом родовой деятельности, как физиологической, так и преждевременной [5]. Нейтрофилы содержат простагландины E2 и F2, способствующие ее активации [5]. Физиологические роды связаны с асептическим воспалением, тогда как одной из наиболее частых причин преждевременных родов является инфекционно-воспалительный фактор [5]. Есть данные, что уровень ВНЛ в крови нарастает к моменту родов и ассоциирован с невынашиванием и преждевременными родами [5]. Помимо активации провоспалительного иммунного ответа ВНЛ способ-

ствуют изменению локального гемостаза (формирование гематом и кровоизлияний), а также нарушению системного гемостаза [1–4, 18] и активации комплемента [5, 18]. Активация нейтрофилов может явиться также триггером развития аутоиммунных заболеваний [19]. Таким образом, новые данные о роли нейтрофилов и ВНЛ во время беременности позволяют иначе взглянуть на их значение.

Несмотря на то, что при гемохориальном типе плацентации основным компонентом гематоплацентарного барьера являются структуры ворсин хориона, а не децидуальная пластинка, именно в децидуальной ткани, как правило, выявляется наибольшее количество клеток воспалительного ряда.

В результате проведенного исследования обнаружено, что выраженная нейтрофильная инфильтрация децидуальной пластинки преобладала во всех наблюдениях НБ независимо от срока остановки роста эмбриона. Начиная с 3-й недели этого процесса отмечено появление плазмоцитов в воспалительном инфильтрате, что свидетельствует о признаках перехода острого воспаления в подострое и хроническое. И хотя причина НБ более чем в половине случаев связана с генетическими нарушениями [7, 8], присоединение воспаления может стать дополнительным негативным фактором для привычного невынашивания за счет поражения эндометрия [9, 20].

При анализе уровня ферментов Нл при невынашивании беременности (как при НБ, так и при СВ) нами отмечены высокие показатели ПРЗ и МПО в сыворотке крови. Определение циркулирующей в крови МПО и ПРЗ может явиться важным показателем, позволяющим оценить лечебную тактику у беременной женщины.

Наряду с этим высокий уровень ТБГ в сыворотке крови при НБ сохранялся даже через 3–4 недели остановки роста эмбриона. Сохранение уровня плацентарных белков при этом свидетельствует о наличии трофобласта и продукции плацентарных белков ворсинами хориона на протяжении длительного времени [21]. В литературе описаны случаи персистенции плацентарной ткани в полости матки в течение нескольких лет [22].

Заключение

В результате исследования при анализе уровня ферментов нейтрофильных лейкоцитов при невынашивании беременности нами отмечены высокие показатели протеиназы 3 и миелопероксидазы в сыворотке крови. По нашему мнению, определение маркеров ферментов нейтрофилов в сыворотке крови женщины будет являться дополнительным методом к существующим и может помочь врачу с выбором врачебной тактики. Новое понимание функциональной роли нейтрофилов в патофизиологии невынашивания может привести к обновлению прогностических инструментов и терапевтических стратегий.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Т.А. Гусарова, Н.В. Низяева.
Сбор и обработка материала – Т.А. Гусарова, А.А. Ахметшина,
А.П. Алексанкин, Т.В. Фокина, Р.Р. Баязитов.
Написание текста – Т.А. Гусарова, Н.В. Низяева.
Редактирование – Л.М. Михалева.

Author contribution

Conceived the study and designed the experiment – T.A. Gusarova,
N.V. Nizyaeva.
Collected the data and performed the analysis – T.A. Gusarova,
A.A. Akhmetshina, A.P. Aleksankin, T.V. Fokina, R.R. Baiazitov.
Wrote the paper – T.A. Gusarova, N.V. Nizyaeva.
Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Mosc)*. 2020;85(10):1178–1190. DOI: 10.1134/S0006297920100065.
2. de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell Mol Immunol*. 2019;16(1):19–27. DOI: 10.1038/s41423-018-0024-0.
3. Богданова И.М., Артемьева К.А., Болтовская М.Н., Низяева Н.В. Потенциальная роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе преэклампсии. *Проблемы репродукции*. 2023;29(1):63–72. DOI: 10.17116/repro20232901163.
Bogdanova IM, Artemyeva KA, Boltovskaya MN, Nizyaeva NV. The potential role of neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of preeclampsia. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(1):63–72 (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20232901163.
4. Parayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134–47. DOI: 10.1038/nri.2017.105.
5. Li W, Wang Z, Su C, Liao Z, Pei Y, Wang J et al. The effect of neutrophil extracellular traps in venous thrombosis. *Thromb J*. 2023;21(1):67. DOI: 10.1186/s12959-023-00512-4.
6. Gimeno-Molina B, Muller I, Kropf P, Sykes L. The role of neutrophils in pregnancy, term and preterm labour. *Life (Basel)*. 2022;12(10):1512. DOI: 10.3390/life12101512.
7. Иванец Т.Ю., Кесслер Ю.В., Колодько В.Г. Референсные интервалы для основных параметров клинического анализа крови в динамике физиологической беременности. Сравнительный анализ с беременностью после ЭКО и ПЭ. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(1):18–24. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-18-24.
Ivanetz TYu, Kessler YuV, Kolodko VG. The reference ranges for min parameters of clinical blood analysis in dynamics of physiological pregnancy. A comparative analysis with pregnancy after extra corporal fertilization and embryo transfer into uterine cavity. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(1):18–24 (In Russ.) DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-18-24.
8. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podeseck M, Stephenson MD, Fisher J et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658–1667. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
9. Li X, Kang H, Yin H, Liu T, Hou Q, Yu X et al. How many missed abortions are caused by embryonic chromosomal abnormalities and what are their risk factors? *Front Genet*. 2023;13:1058261. DOI: 10.3389/fgene.2022.1058261.
10. Лебедеенко Е.Ю., Милованов А.П., Саблина Н.В., Фокина Т.В., Гайда О.В. Морфологическая верификация причин первой неразвивающейся беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):62–67. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67.
Lebedenko EY, Milovanov AP, Sablina NV, Fokina TV, Gaida OV. Morphological verification of the first missed abortion. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):62–67 (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67.
11. Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. 2024. Доступно по адресу: <https://base.garant.ru/409455259> (получено 12.11.2025)
12. Посисеева Л.В. Неразвивающаяся беременность в анамнезе супружеской пары: факторы риска и реабилитация. *Акушерство и гинекология*. 2022;10:170–176. DOI: 10.18565/aig.2022.10.170-176.
Posiseeva LV. Non-developing pregnancy in the history of a married couple: risk factors and rehabilitation. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;10:170–176 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.10.170-176.
13. Степанова И.И., Артемьева К.А., Степанов А.А., Богданова И.М., Болтовская М.Н., Пономаренко Е.А. Применение клеточного иммуноферментного анализа для скрининга гибридом и получения перспективных продуцентов моноклональных антител. Ученые записки Казанского университета. Серия «Естественные науки». 2022;164(4):535–550. DOI: 10.26907/2542-064X.2022.4.535-550.
Stepanova II, Artemyeva KA, Stepanov AA, Bogdanova IM, Ponomarenko EA, Boltovskaya MN. Application of In-Cell ELISA assay for hybridoma screening and selection of promising producers of monoclonal antibodies. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya “Estestvennye Nauki” = Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series*. 2022;164(4):535–550 (In Russ.). DOI: 10.26907/2542-064X.2022.4.535-550.
14. В.Е. Радзинский (ред.). Неразвивающаяся беременность. 3-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 184 с.
VE Radzinsky (ed.). *Anembryonic pregnancy*. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 184 p. (In Russ.).
15. Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.0: Информационное письмо / [Коллектив авторов]. Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2024. 56 с.
History of missed miscarriage in medical history: rehabilitation for the next gestation. *Clinical protocol of the Interdisciplinary Association Reproductive Medicine Specialists (MARS)*. Ver-

- sion 3.0: Information letter / [Team of authors]. Moscow: Editorial Office of the journal StatusPraesens, 2024. 56 p. (In Russ.).
16. *Obeagu EI*. The balance between N1 and N2 neutrophils implications for breast cancer immunotherapy: a narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025;87(6):3682–90. DOI: 10.1097/MS9.0000000000003361.
 17. *Obeagu EI, Obeagu GU*. Neutrophil phenotypes in prolonged labor: implications for therapeutic strategies. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(46):e40611. DOI: 10.1097/MD.00000000000040611.
 18. *Lu F, Verleg SMNE, Groven RVM, Poeze M, van Griensven M, Blokhuis TJ*. Is there a role for N1-N2 neutrophil phenotypes in bone regeneration? A systematic review. *Bone*. 2024;181:117021. DOI: 10.1016/j.bone.2024.117021.
 19. *Ghanbari EP, Jakobs K, Puccini M, Reinshagen L, Friebe J, Haghighi K et al*. The role of NETosis and complement activation in COVID-19-associated coagulopathies. *Biomedicines*. 2023;11(5):1371. DOI: 10.3390/biomedicines1105137.
 20. *Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Acosta NG, Celis-Andrade M, Sahin A, Yilmaz AM et al*. NETosis: a key player in autoimmunity, COVID-19, and long COVID. *J Transl Autoimmun*. 2025;10:100280. DOI: 10.1016/j.jtauto.2025.100280.
 21. *Траль Т.Г., Толибова Г.Х.* Морфологические варианты гравидарной трансформации эндометрия при неразвивающейся беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2022;10(S4):42–51. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.42-51.
 22. *Траль Т.Г., Толибова Г.Х.* Morphological variants of decidual endometrial transformation in missed abortion after in vitro fertilization. *Clinical and experimental morphology*. 2022;10(S4):42–51 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.42-51.
 23. *Torres-Cepeda D, Rondón-Tapia M, Reyna-Villasmil E*. Postpartum hypervascular placental polyp. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2022;68(2):4120029. DOI: 10.31403/rpgo.v68i2419.

Информация об авторах

Татьяна Анатольевна Гусарова – заведующая патологоанатомическим отделением Университетского клинического центра имени В.В. Виноградова (филиал) Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Наталья Викторовна Низяева – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Татьяна Васильевна Фокина – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Алина Алексеевна Ахметшина – младший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Андрей Павлович Алексанкин – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Римир Радикович Баязитов – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

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

Author information

Tatyana A. Gusarova – Head of the Pathology Department, V.V. Vinogradov University Clinical Center (branch), Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-1827-2197>

Natalia V. Nizyaeva – Dr. Sci. (Med.), Head of the Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery".

<https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>

Tatjana V. Fokina – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery".

<https://orcid.org/0000-0002-2467-7660>

Alina A. Akhmetshina – Junior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery".

<https://orcid.org/0009-0005-6366-6031>

Andrey P. Aleksankin – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery".

<https://orcid.org/0000-0001-6686-0896>

Rimir R. Baiazitov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery".

<https://orcid.org/0000-0002-2809-1894>

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>

Нозологическая панорама заболеваний пищевода в условиях многопрофильного стационара

К.С. Масленкина^{1,2}, Л.М. Михалева^{1,2}, М.С. Наumenко¹,
Е.Н. Мотылев¹, А.Е. Бирюков^{1,2}, В.В. Печникова^{1,2},
А.К. Конюкова^{1,2}, А.И. Михалев^{2,3}, М.Ю. Гуцин¹

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

² ГБУЗ Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения
города Москвы, Москва, Россия

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

Резюме. Введение. В настоящее время продолжается рост показателей заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода. Второе место по встречаемости среди неопухолевых патологий пищевода занимает эозинофильный эзофагит. Целью нашего исследования стала оценка нозологической структуры патологии пищевода в условиях многопрофильного стационара в практике патологоанатомического отделения на материале эзофагобиоптатов.

Материалы и методы. В эксперимент вошли 622 пациента, которым выполнена эзофагогастродуоденоскопия со взятием биопсии. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, изготовление гистологических препаратов осуществляли в рутинном режиме с окрашиванием срезов гематоксилином и эозином, а также реактивом Шиффа в сочетании с альциановым синим и по Маллори. При эозинофильном эзофагите патоморфологическую оценку биоптатов проводили с использованием шкалы патоморфологической оценки эозинофильного эзофагита.

Результаты. Неопухолевые заболевания пищевода выявлены у 325 пациентов (52,25%), предраковые заболевания – у 118 пациентов (18,97%), доброкачественные новообразования – у 120 пациентов (19,29%), злокачественные опухоли – у 59 пациентов (9,49%). Хронический неспецифический и рефлюкс-эзофагит диагностированы у 65,93%, а эозинофильный эзофагит – у 28,57% пациентов с эзофагитом. Осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни были распределены следующим образом: пищевод Барретта выявлен у 50,22% пациентов, цилиндроклеточная метаплазия дистального отдела пищевода – у 39,21%, язва пищевода – у 9,25% и стриктура пищевода – у 1,32% пациентов. Частота дисплазии при пищеводе Барретта составила 21,93%, а при цилиндроклеточной метаплазии – 4,49% ($p < 0,05$). Дисплазия при пищеводе Барретта диагностирована в 4,88 раза чаще, чем при цилиндроклеточной метаплазии пищевода. Злокачественные новообразования обнаружены у 59 пациентов (32,96% от всех опухолей пищевода).

Заключение. Частота эозинофильного эзофагита среди неопухолевых заболеваний пищевода составила 11,74%. В структуре неопухолевых заболеваний пищевода преобладали осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (51,24% пациентов). При гистологическом исследовании прицельное внимание в этой группе пациентов необходимо обращать на наличие диспластических изменений.

Ключевые слова: заболевания пищевода, эозинофильный эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, рак пищевода

Для корреспонденции: Ксения Сергеевна Масленкина. E-mail: ksusha-voi@yandex.ru

Для цитирования: Масленкина К.С., Михалева Л.М., Наumenко М.С., Мотылев Е.Н., Бирюков А.Е., Печникова В.В., Конюкова А.К., Михалев А.И., Гуцин М.Ю. Нозологическая панорама заболеваний пищевода в условиях многопрофильного стационара. Клини. эксп. морфология. 2026;15(2):33–41. DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.33-41.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 13.01.2026. Получена после рецензирования 23.01.2026. Принята в печать 16.02.2026.

Nosological spectrum of esophageal diseases in a multidisciplinary hospital

K.S. Maslenkina^{1,2}, L.M. Mikhaleva^{1,2}, M.S. Naumenko¹,
E.N. Motylev¹, A.E. Birukov^{1,2}, V.V. Pechnikova^{1,2},
A.K. Konyukova^{1,2}, A.I. Mikhalev^{2,3}, M.Yu. Gushchin¹

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

² Savelyeva City Clinical Hospital No. 31, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. The incidence of gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma is rising. Eosinophilic esophagitis is the second most common non-neoplastic esophageal disease. The study aimed to evaluate the nosological spectrum of esophageal pathology in a multidisciplinary hospital based on esophageal biopsy specimens in the pathology department.

Materials and methods. The study included 622 patients who underwent esophagogastroduodenoscopy with biopsy. Biopsy specimens were fixed in 10% neutral buffered formalin and routinely stained with haematoxylin and eosin, combined PAS/Alcian blue, and Mallory stain. Histopathological assessment of biopsies in patients with eosinophilic esophagitis was performed using the EoEHSS.

Results. Non-neoplastic esophageal diseases were detected in 325 patients (52.25%), precancerous diseases, in 118 patients (18.97%); benign neoplasms, in 120 patients (19.29%); and malignant tumors, in 59 patients (9.49%). Among patients with esophagitis, chronic nonspecific and reflux esophagitis accounted for 65.93% of cases, while eosinophilic esophagitis was diagnosed in 28.57%. Complications of gastroesophageal reflux disease were distributed as follows: Barrett's esophagus was observed in 50.22% of patients; columnar-lined esophagus with gastric-type metaplasia, in 39.21%; esophageal ulcer, in 9.25%; and esophageal stricture, in 1.32%. The rate of dysplasia in Barrett's esophagus was 21.93%, whereas in gastric type metaplasia of distal esophagus, 4.49% ($p < 0.05$). Thus, dysplasia in Barrett's esophagus was diagnosed 4.88 times more often than in gastric-type metaplasia of the distal esophagus. Malignant neoplasms were detected in 59 patients (32.96% of all esophageal tumors).

Conclusion. Among non-neoplastic esophageal diseases, eosinophilic esophagitis was in 11.74% of cases. Complications of gastroesophageal reflux disease predominated among non-neoplastic esophageal diseases (51.24%). During histological examination, particular attention should be paid to the presence of dysplastic changes.

Keywords: esophageal diseases, eosinophilic esophagitis, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, esophageal cancer

Corresponding author: Ksenia S. Maslenkina. E-mail: ksusha-voi@yandex.ru

For citation: Maslenkina K.S., Mikhaleva L.M., Naumenko M.S., Motylev E.N., Birukov A.E., Pechnikova V.V., Konyukova A.K., Mikhalev A.I., Gushchin M.Yu. Nosological spectrum of esophageal diseases in a multidisciplinary hospital. Clin. exp. morphology. 2026;15(2)33–41 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.33-41.

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

Received 13.01.2026. **Received in revised form** 23.01.2026. **Accepted** 16.02.2026.

Введение

Рост показателей заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), пищеводом Барретта (ПБ) и аденокарциномой пищевода (АКП) начался в 1970-х годах и в настоящее время продолжается [1–3]. ГЭРБ является наиболее распространенным поражением пищевода, охватывающим, по некоторым данным, до 25% популяции, хотя истинную распространенность этой патологии оценить крайне сложно [4]. Среди неопухолевых заболеваний пищевода второе место по частоте занимает эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), выявляемость которого стремительно растет [5–7]. Клиническая картина различных заболе-

ваний пищевода во многом схожа, однако для ГЭРБ более характерны изжога и регургитация [8], тогда как при ЭоЭ наиболее частой жалобой у пациентов является дисфагия [9–11], которая обуславливает изменение пищевых привычек (медленное жевание, запивание пищи водой, избегание определенных видов пищи). Анамнестически острое вклинение частиц пищи в пищевод выявлено у 46% взрослых пациентов с ЭоЭ [10]. Эндоскопическая картина ЭоЭ складывается из множества неспецифических признаков, которые объединены в шкалу эндоскопической диагностики эозинофильного эзофагита (Endoscopic Reference for Eosinophilic Esophagitis, EREFS) [12]. При этом от 10 до 32% паци-

ентов с ЭоЭ демонстрируют отсутствие эндоскопических изменений пищевода [13], поэтому так важно выполнять биопсию пищевода для диагностики ЭоЭ даже при нормальной эндоскопической картине. Внимание гастроэнтерологов к проблеме диагностики ЭоЭ повлекло за собой расширение показаний к проведению биопсии пищевода.

При этом ЭоЭ и ГЭРБ не исключают друг друга: наличие рефлюкса приводит к повышению проницаемости слизистой оболочки пищевода, что позволяет аллергенам легче попадать в контакт с антиген-презентирующими клетками слизистой оболочки пищевода, запуская патогенетическую цепочку реализации эозинофильного воспаления, к тому же в патогенезе рефлюкс-эзофагита участвуют каскады цитокинов воспаления 2-го типа [14]. Кроме того, терапия ингибиторами протонной помпы оказывается эффективна у 50% пациентов с ЭоЭ [15, 16] и помогает достичь гистологической ремиссии и поддерживать ее.

Вместе с тем на патоморфологическую диагностику направляются далеко не все пациенты с эндоскопическими изменениями пищевода. Так, незрозивная ГЭРБ хотя встречается наиболее часто, не является показанием к проведению биопсии, в то время как осложнения ГЭРБ – цилиндроклеточная метаплазия дистального отдела пищевода (ЦМДОП), ПБ, язвы и стриктуры пищевода – нуждаются в морфологической верификации для определения конкретной нозологической формы и стратификации риска неопластической прогрессии у пациентов [17–19].

В связи с динамическим процессом изменения заболеваемости как неопухолевыми, так и неопластическими поражениями и расширением показаний к биопсии пищевода целью нашего исследования стала оценка нозологической структуры патологии в условиях многопрофильного стационара в практике патологоанатомического отделения на материале эзофагобиоптатов.

Материалы и методы

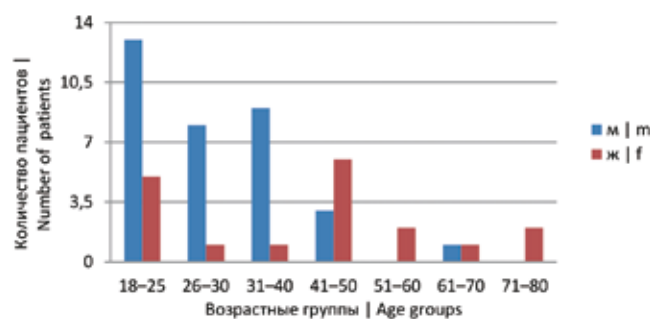
Исследование одобрено локальным этическим комитетом Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского (протокол № 8 от 20.10.2022). В эксперимент вошли 622 пациента с жалобами на изжогу, регургитацию, боли за грудиной или дисфагию, которым выполнена эзофагогастродуоденоскопия со взятием биопсии в условиях многопрофильного стационара в период с января 2022 года по август 2025 года. Медиана возраста пациентов составила 57 лет (42–70 лет) с равным соотношением между мужчинами и женщинами. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, изготовление гистологических препаратов осуществляли в рутинном режиме с окрашиванием срезов гематоксилином и эозином, а также реактивом Шиффа в сочетании с альциановым синим и при необходимости по Маллори (для определения фиброза собственной

пластинки слизистой оболочки). При выявлении дисплазии при пищеводе Барретта и ЦМДОП патоморфологическое исследование выполняли независимо друг от друга два врача-патологоанатома. Кроме того, при дисплазии проводили иммуногистохимическое исследование с маркерами p53 (клон D0-7, Leica Biosystems Newcastle, Великобритания), циклин D1 (клон EP12, Leica Biosystems Newcastle, Великобритания), p16 (клон E6H4, Roche/Ventana, США), Ki67 (клон MM-1, Leica Biosystems Newcastle, Великобритания) и α -метилацилкофермент А рацемазы (Alpha-Methylacyl-CoA racemase, AMACR, клон EPMU1, Leica Biosystems Newcastle, Великобритания). Для морфометрической оценки биоптатов при ЭоЭ применяли шкалу патоморфологической оценки ЭоЭ (EoE-specific histologic scoring system, EoEHSS) [20]. Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрического критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Неопухолевые заболевания пищевода по материалу эзофагобиоптатов выявлены у 325 пациентов (52,25%), предраковые заболевания – у 118 пациентов (18,97%), доброкачественные новообразования – у 120 пациентов (19,29%), злокачественные опухоли – у 59 пациентов (9,49%). В структуре неопухолевых и предраковых заболеваний различные формы эзофагита обнаружены у 182 пациентов (41,08%). Наиболее часто диагностировали хронический неспецифический и рефлюкс-эзофагит – у 120 пациентов (65,93%), ЭоЭ выявлен у 52 пациентов (28,57%), кандидозный эзофагит обнаружен у восьми пациентов (4,39%), вирусный эзофагит – у одного пациента (0,55%) и острый эзофагит – у одного пациента (0,55%). Медиана возраста у пациентов с хроническим неспецифическим и рефлюкс-эзофагитом составила 43 года (33–60 лет), соотношение мужчин и женщин – 1,2:1. В то же время при ЭоЭ медиана возраста пациентов была значительно ниже – 29,5 года (25–42 года) и преобладали мужчины (соотношение мужчин и женщин – 1,9:1, рис. 1). При патоморфологическом исследовании критерием диагностики ЭоЭ являлось пиковое число интраэпителиальных эозинофилов (ПЧЭ) ≥ 15 в поле зрения при $\times 400$ (рис. 2). Медиана ПЧЭ в биоптатах – 36 (25–77) эозинофилов в поле зрения при $\times 400$. Повышенное число интраэпителиальных эозинофилов сопровождалось базальноклеточной гиперплазией (100% наблюдений) и интраэпителиальным отеком (100% наблюдений). Несколько реже встречались поверхностное повреждение эпителия (у 57,69% пациентов), эозинофильные абсцессы (у 34,62% пациентов), поверхностное напластование эозинофилов (у 23,08% пациентов), дискератоз (у 15,38% пациентов). Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки подлежал оценке у 65,38% пациентов, однако присутствовал у 95% из них. При оценке по шкале EoEHSS медиана суммы степени

А Эозинофильный эзофагит | Eosinophilic esophagitis



В Неспецифический и рефлюкс-эзофагит | Nonspecific and reflux esophagitis

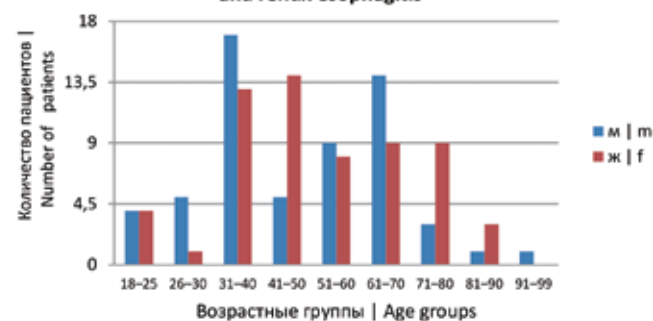


Рис. 1. Половозрастной состав пациентов с неспецифическим и рефлюкс-эзофагитом (А) и эозинофильным эзофагитом (В)
Fig. 1. Age and sex distribution of patients with nonspecific and reflux esophagitis (A) and eosinophilic esophagitis (B)

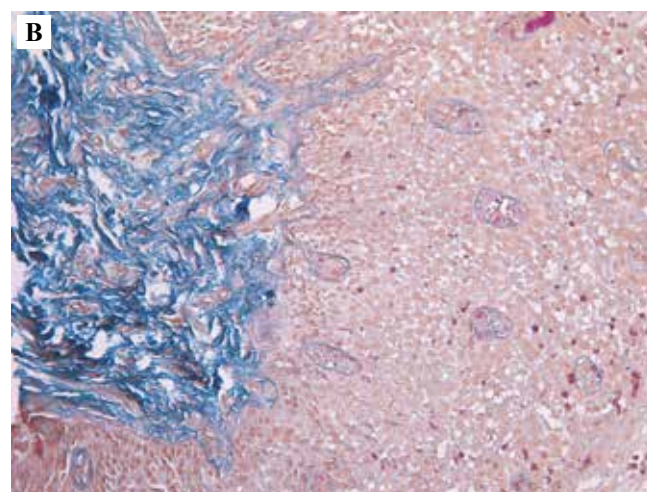
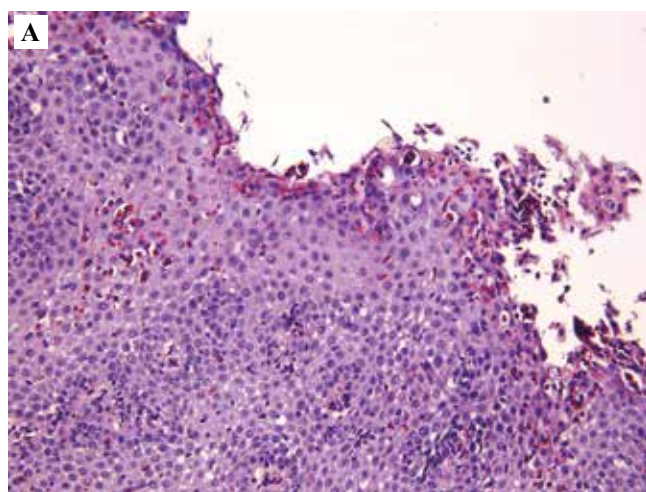


Рис. 2. А – патоморфологические признаки эозинофильного эзофагита: эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки, эозинофильные абсцессы, поверхностное повреждение эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.
В – подэпителиальный фиброз. Синий цвет при окрашивании по Маллори, $\times 200$

Fig. 2. A – histological features of eosinophilic esophagitis: eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa, eosinophilic abscesses, surface epithelial alteration. H&E stain, $\times 200$. B – subepithelial fibrosis. Mallory staining, $\times 200$

составила 12 баллов (8–13,75 балла), медиана суммы стадии – 10 баллов (8–12 баллов).

Осложнения ГЭРБ диагностированы у 227 пациентов (51,24% от группы неопухолевых и предраковых заболеваний пищевода), из них ПБ выявлен у 114 пациентов (50,22%), ЦМДОП – у 89 пациентов (39,21%), язва пищевода – у 21 пациента (9,25%) и стриктура пищевода – у трех пациентов (1,32%). При ПБ и ЦМДОП медиана возраста была одинакова и составила 63 года (50–73 года), однако ПБ у мужчин встречался в 2 раза чаще, чем у женщин, а при ЦМДОП соотношение мужчин и женщин составило 1:1,52 ($p < 0,05$, рис. 3). Медиана возраста пациентов с язвой пищевода – 72 года (56–82 года), соотношение мужчин и женщин – 1:2,14.

К предраковым заболеваниям в нашем исследовании отнесены ПБ и наблюдения ЦМДОП с дисплазией, всего 118 пациентов. Частота дисплазии при ПБ составила 21,93%, а при ЦМДОП – 4,49% ($p < 0,05$). Таким

образом, дисплазия при ПБ диагностирована в 4,88 раза чаще, чем при ЦМДОП. На участках дисплазии наблюдали повышенную реакцию на p53, циклин D1, p16, повышенную реакцию на Ki67 как в поверхностном эпителии, так и в криптах, яркую цитоплазматическую реакцию на AMACR (рис. 4).

Опухолевые заболевания пищевода диагностированы у 179 пациентов (28,78% от всех пациентов), из них доброкачественные опухоли выявлены у 120 пациентов (67,04%). Преобладали плоскоклеточные папилломы (113 пациентов, 94,17%), также выявлены единичные случаи лейомиомы пищевода (три пациента, 2,5%), зернистоклеточной опухоли пищевода (два пациента, 1,67%) и гемангиома пищевода (один пациент, 0,83%). При доброкачественных новообразованиях пищевода соотношение мужчин и женщин составило 1:1,5, медиана возраста – 48 лет (41,75–62,25). Злокачественные новообразования обнаружены у 59 пациентов (32,96%).

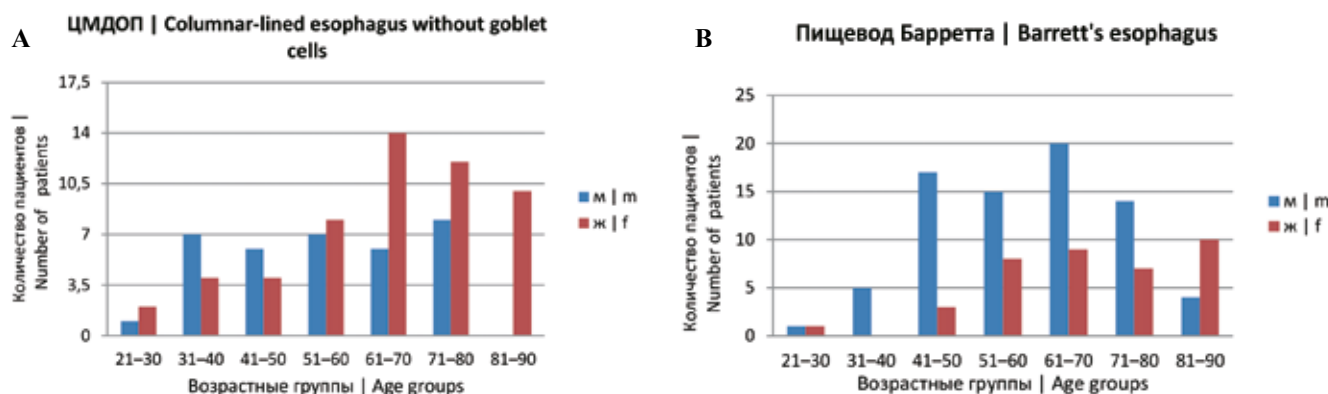


Рис. 3. Половозрастной состав пациентов с цилиндрической метаплазией дистального отдела пищевода (А) и пищеводом Барретта (В)

Fig. 3. Age and sex distribution of patients with columnar metaplasia of the distal esophagus (A) and Barrett's esophagus (B)

Плоскоклеточный рак (ПРП, 38 пациентов, 64,41%) диагностирован в 2 раза чаще, чем АКП (18 пациентов, 30,51%); недифференцированный рак выявлен у трех пациентов (5,08%). Соотношение мужчин и женщин – 1,95:1, медиана возраста – 72 года (65–82). Распределение пациентов по степени дифференцировки не различалось для плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода, преобладали умереннодифференцированные опухоли (табл.).

Обсуждение

ГЭРБ, безусловно, является наиболее частым воспалительным заболеванием пищевода, представляя собой воспалительный иммунный ответ на воздействие рефлюктата из желудка на слизистую оболочку дистального отдела пищевода в условиях нарушенного под влиянием анатомических (недостаточность пищеводно-желудочного сфинктера, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ожирение) и физиологических причин (например, повышение внутрибрюшного давления, курение) антирефлюксного барьера. ГЭРБ представляет собой целый спектр заболеваний, включая неэрозивный и эрозивный рефлюкс-эзофагит, при длительном существовании которого могут возникать такие осложнения как ЦМДОП и ПБ, обладающие разным неопластическим потенциалом. Кроме того, ГЭРБ

имеет также ряд внепищеводных осложнений (кашель в ночное время, оталгия, ларингит).

В группе воспалительных заболеваний пищевода преобладал хронический неспецифический и рефлюкс-эзофагит (65,93% пациентов). В то же время ЭоЭ обнаружен у 28,57% пациентов с эзофагитами и у 11,74% пациентов с неопухолевыми заболеваниями пищевода, что отражает мировой тренд роста заболеваемости ЭоЭ [5–7], связанный с повышением распространенности атопических состояний, частота которых при ЭоЭ составляет до 80% [21]. ЭоЭ чаще диагностировался у мужчин (соотношение мужчин и женщин – 1,9:1) с медианой возраста 29,5 года [25–42 года]. У молодых людей проведение биопсии пищевода было связано в основном с исключением именно ЭоЭ, который при эндоскопическом исследовании может демонстрировать картину нормальной слизистой оболочки у 10–32% пациентов [13], и именно гистологическое исследование у пациентов с дисфагией в этих случаях помогает поставить правильный диагноз [22]. Рутинное применение шкалы EoEHSS [20] позволяет четко диагностировать это заболевание, а значит, своевременно начать терапию, чтобы предотвратить формирование стенофибротических осложнений.

У большей части пациентов из группы неопухолевых и предраковых заболеваний пищевода (51,24%)

Таблица | Table

Распределение опухолей по степени дифференцировки | Distribution of tumors based on their grade

	ПРП Squamous cell carcinoma	АКП Esophageal adenocarcinoma	Всего Total
Высокодифференцированный рак Well-differentiated cancer	9 (23,68%)	3 (16,67%)	12 (21,43%)
Умереннодифференцированный рак Moderately differentiated cancer	21 (55,26%)	9 (50%)	30 (53,57%)
Низкодифференцированный рак Poorly differentiated cancer	8 (21,05%)	6 (33,33%)	14 (25%)
Всего Total	38	18	56

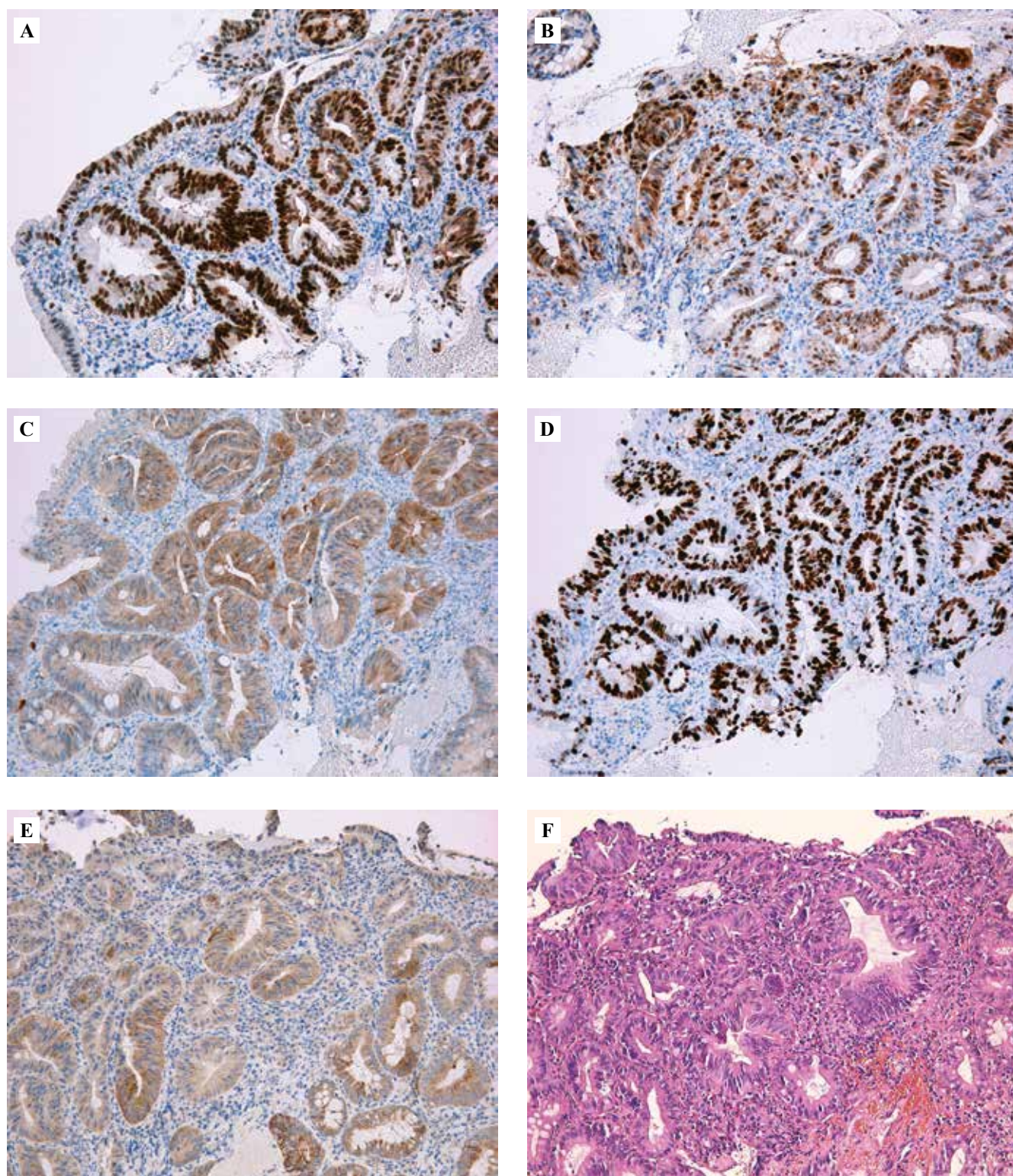


Рис. 4. Высокий уровень реакции на p53 (A), циклин D1 (B), p16 (C), Ki67 (D) и AMACR (E) на участке дисплазии при пищеводе Барретта, F – дисплазия тяжелой степени при пищеводе Барретта. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 4. High immunohistochemical expression of p53 (A), cyclin D1 (B), p16 (C), Ki67 (D), and AMACR (E) in dysplasia in Barrett's esophagus, F – high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. H&E stain, $\times 200$

отмечены осложнения ГЭРБ, из них ПБ выявлен у 50,22% пациентов, ЦМДОП – у 39,21%, язва пищевода – у 9,25% и стриктура пищевода – у 1,32% пациентов. ПБ является предраковым заболеванием для аденокарциномы пищевода, при этом определение ПБ в разных странах мира различается. Так, в России [23] и США [17] ПБ определен как кишечный тип метаплазии дистального отдела пищевода, выявленный проксимальнее 1 см от уровня гастроэзофагеального перехода. В то же время в Великобритании ПБ называется любой тип метаплазии дистального отдела пищевода [19]. Это связано с тем, что в ряде работ частота неопластической прогрессии при кишечной и желудочной метаплазии дистального отдела пищевода не отличалась [24, 25]. В нашем исследовании частота дисплазии была в 4,88 раза выше при ПБ, чем при ЦМДОП. При этом бокаловидные клетки как терминально дифференцированные не могут подвергаться неопластической прогрессии и представляют собой эпифеномен [26], связанный с более длительным существованием сегмента метаплазии, воздействием билиарного рефлюкса и большей длиной сегмента метаплазии. Генетические исследования показали, что неопластической прогрессии подвергается клон кардиальной метаплазии, в котором происходят мутации гена *TP53* и дальнейшие события канцерогенеза [27].

Во всем мире плоскоклеточный рак составляет около 85% злокачественных опухолей пищевода, аденокарцинома пищевода – около 14% [28]. В России также преобладает плоскоклеточный рак пищевода. В нашем исследовании плоскоклеточный рак выявлен в 2 раза чаще, чем аденокарцинома пищевода. Соотношение мужчин и женщин – 1,95:1, медиана возраста – 72 года [65–82], в то же время, по данным Росстата, рак пищевода у мужчин встречается почти в 6 раз чаще, чем у женщин [29]. Распределение пациентов по степени дифференцировки в нашем исследовании не различалось для плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода, преобладали умеренно-дифференцированные опухоли.

Заключение

Частота эозинофильного эзофагита среди неопухолевых заболеваний пищевода составила 11,74% (28,57% от всех эзофагитов). В структуре неопухолевых заболеваний пищевода по материалу эзофагобиоптатов наиболее часто были диагностированы осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (51,24% пациентов). Фокус внимания в этой группе пациентов требуется направлять на поиск диспластических изменений, которые при пищеводе Барретта наблюдаются в 21,93% случаев (в 4,88 раза чаще, чем при цилиндрической метаплазии дистального отдела пищевода). Плоскоклеточный рак диагностирован в 2 раза чаще, чем аденокарцинома пищевода. Для обоих гистологических типов рака преобладала умеренная степень дифференцировки опухоли.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.М. Михалева, К.С. Масленкина.

Сбор и обработка материала – К.С. Масленкина, М.С. Науменко, Е.Н. Мотылев, А.Е. Бирюков, В.В. Печникова, А.К. Конюкова, А.И. Михалев, М.Ю. Гущин.

Написание текста – К.С. Масленкина

Редактирование – Л.М. Михалева.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.M. Mikhaleva, K.S. Maslenkina.

Collected the data and performed the analysis – K.S. Maslenkina, M.S. Naumenko, E.N. Motylev, A.E. Birukov, V.V. Pechnikova, A.K. Konyukova, A.I. Mikhalev, M.Yu. Gushchin.

Wrote the paper – K.S. Maslenkina.

Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva.

Литература/References

1. Mo L, Liu Z, Cao W, Gong H, Wu J, Lin M et al. Global, regional, and national burden of gastroesophageal reflux disease (1990–2021): age-period-cohort analysis and Bayesian projections. *Front Public Health*. 2025;13:1576527. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1576527.
2. Wei Y, Liu E, Peng J, Liu Y, Sun X, Yao X. Global burden of esophageal diseases: a comprehensive analysis of disease trends and risk factors from 1990 to 2021. *BMC Gastroenterol*. 2025;25(1):528. DOI: 10.1186/s12876-025-03988-8.
3. Cook MB, Thrift AP. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: implications for screening and surveillance. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2021;31(1):1–26. DOI: 10.1016/j.giec.2020.08.001.
4. Savarino E, Marabotto E, Bodini G, Pellegatta G, Coppo C, Giambruno E et al. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63(3):175–83. DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02383-2.
5. Allin KH, Poulsen G, Melgaard D, Frandsen LT, Jess T, Krarup AL. Eosinophilic oesophagitis in Denmark: population-based incidence and prevalence in a nationwide study from 2008 to 2018. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(7):640–50. DOI: 10.1002/ueg2.12273.
6. Navarro P, Arias A, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(9):1116–25. DOI: 10.1111/apt.15231.
7. Кайбышева В.О., Михалева Л.М., Федоров Е.Д. Эозинофильный эзофагит. 2-е издание, переработанное и дополненное. Москва: Медиа Сфера, 2024. 180 с. *Kaibysheva VO, Mikhaleva LM, Fedorov ED. Eosinophilic esophagitis. 2nd ed., revised and expanded. Moscow: Media Sfera Publ., 2024. 180 p.*
8. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(2):361–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330616.
9. Furnari M, Calabrese F, Pasta A, Marabotto E, Barbera L, Bodini G et al. Eosinophilic esophagitis is the leading cause of

- dysphagia in an outpatient setting. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2026;38(2):148–53. DOI: 10.1097/MEG.0000000000003048.
10. Plate J, Söderbergh T, Bergqvist J, Lingblom C, Bergquist H, Larsson H. Eosinophilic esophagitis prevalence, incidence, and presenting features: a 22-year population-based observational study from southwest Sweden. *Dis Esophagus*. 2025;38(1):doae025. DOI: 10.1093/dote/doae025.
 11. Масленкина К.С., Михалева Л.М., Мотылев Е.Н., Гущин М.Ю., Кайбышева В.О., Атыкшин Д.А. и др. Клинико-морфологическая диагностика эозинофильного эзофагита. Клиническая и экспериментальная морфология. 2023;12(3):5–18. DOI: 10.31088/CEM2023.12.3.5-18. Maslenkina KS, Mikhaleva LM, Motylev EN, Gushchin MU, Kaibysheva VO, Atyakshin DA et al. Clinical and morphological diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Clinical and experimental morphology*. 2023;12(3):5–18 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.3.5-18.
 12. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62(4):489–95. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301817.
 13. Schoepfer AM, Safroneeva E, Peterson K. Endoscopic features of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2024;44(2):197–204. DOI: 10.1016/j.iac.2023.12.007.
 14. Katzka DA. The complex relationship between eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis*. 2014;32(1-2):93–7. DOI: 10.1159/000357080.
 15. Feo-Ortega S, Lucendo AJ. Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022;15:17562848211068665. DOI: 10.1177/17562848211068665.
 16. Maslenkina KS, Mikhaleva LM, Mikhalev AI, Kaibysheva VO, Atyakshin DA, Motilev EN et al. Assessment of the severity and the remission criteria in eosinophilic esophagitis. *Biomedicine*. 2023;11(12):3204. DOI: 10.3390/biomedicine11123204.
 17. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG et al. Diagnosis and management of Barrett's Esophagus: an updated ACG guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(4):559–87. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001680.
 18. Weusten BLAM, Bisschops R, Dinis-Ribeiro M, di Pietro M, Pech O, Spaander MCW et al. Diagnosis and management of Barrett esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2023;55(12):1124–46. DOI: 10.1055/a-2176-2440.
 19. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014;63(1):7–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372.
 20. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*. 2017;30(3):1–8. DOI: 10.1111/dote.12470.
 21. Davis BP. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(1):19–42. DOI: 10.1007/s12016-017-8665-9.
 22. Эозинофильный эзофагит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2025. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/1000_1 (получено 12.01.2026). Eosinophilic esophagitis. Clinical practice guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2025. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/1000_1 (accessed 12.01.2026).
 23. Зайратьянц О.В., Кононов А.В. Патологическая анатомия пищевода Барретта. Клинические рекомендации. Российское общество патологоанатомов. 2016. Доступно по адресу: http://www.patolog.ru/sites/default/files/recomendations/barrett_1.pdf (получено 12.01.2026). Zairatyants OV, Kononov AV. Pathology of Barrett's esophagus. Clinical practice guidelines. Russian Society of Pathologists. 2016. Available from: http://www.patolog.ru/sites/default/files/recomendations/barrett_1.pdf (accessed 12.01.2026).
 24. Kelly CJ, Gough MD, Van Wyk Q, Stephenson TJ, Ackroyd R. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(11):1271–4. DOI: 10.1080/00365520701420735.
 25. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, Shepherd NA, Watson A. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(5):524–30. DOI: 10.1080/00365520701879831.
 26. Lavery DL, Martinez P, Gay LJ, Cereser B, Novelli MR, Rodriguez-Justo M et al. Evolution of oesophageal adenocarcinoma from metaplastic columnar epithelium without goblet cells in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2016;65(6):907–13. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310748.
 27. Watanabe G, Ajioka Y, Takeuchi M, Annenkov A, Kato T, Watanabe K et al. Intestinal metaplasia in Barrett's oesophagus may be an epiphenomenon rather than a preneoplastic condition, and CDX2-positive cardiac-type epithelium is associated with minute Barrett's tumour. *Histopathology*. 2015;66(2):201–14. DOI: 10.1111/his.12486.
 28. Morgan E, Soerjomataram I, Rumgay H, Coleman HG, Thrift AP, Vignat J et al. The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: new estimates from GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology*. 2022;163(3):649–58.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.05.054.
 29. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 2022. 252 с. AD Kaprin, VV Starinskiy, AO Shakhzadova (eds.). Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. 252 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Ксения Сергеевна Масленкина – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, врач-патологоанатом ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой.

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, заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой.

Максим Сергеевич Науменко – аспирант НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Евгений Николаевич Мотылев – аспирант НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Андрей Евгеньевич Бирюков – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, врач-патологоанатом ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой.

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, врач-патологоанатом ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой.

Александра Константиновна Конюкова – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, врач-патологоанатом ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой.

Александр Иванович Михалев – доктор медицинских наук, врач-хирург ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой, профессор кафедры госпитальной хирургии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

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

Author information

Ksenia S. Maslenkina – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Pathologist, Pathology Department, Savelyeva City Clinical Hospital No. 31.

<https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

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”; Head of the Pathology Department, Savelyeva City Clinical Hospital No. 31.

<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Maxim S. Naumenko – Postgraduate Student, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0009-0007-9071-1613>

Eugenii N. Motylev – Postgraduate Student, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-9453-3515>

Andrei E. Birukov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Pathologist, Pathology Department, Savelyeva City Clinical Hospital No. 31.

<https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

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”; Pathologist, Pathology Department, Savelyeva City Clinical Hospital No. 31.

<https://orcid.org/0000-0001-5896-4556>

Alexandra K. Konyukova – Junior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Pathologist, Pathology Department, Savelyeva City Clinical Hospital No. 31.

<https://orcid.org/0000-0001-5925-5196>

Alexander I. Mikhalev – Dr. Sci. (Med.), Surgeon, Savelyeva City Clinical Hospital No. 31; Professor, Department of Hospital Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9463-8229>

Mikhail Yu. Gushchin – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-1041-8561>

Исходы репаративной регенерации костной ткани после применения ординарного и активированного остеопластического материала

Е.В. Пресняков^{1,2}, М.Г. Далгатов^{1,3}, И.У. Бихтеев², Ф.А. Федосеев⁴,
А.А. Харитонов⁴, А.М. Емелин¹, Е.Д. Копылов¹, И.Я. Бозо², Р.В. Деев¹

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

² Научно-клинический центр № 2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴ Медицинский университет имени академика Б.В. Петровского ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Резюме. Введение. Костная пластика является ключевым методом преодоления остеогенной недостаточности при лечении дефектов челюстно-лицевой области. Тем не менее рутинные клинические методы не позволяют детально оценить гистологическую структуру формирующихся тканей. Цель исследования – качественно и количественно сравнить морфологические особенности костного регенерата, сформированного при использовании ординарного и ген-активированного остеопластического материала.

Материалы и методы. Объектом исследования послужили биоптаты костных регенератов 60 пациентов, полученные через 6 месяцев после костной пластики перед дентальной имплантацией. Они были разделены на две группы в зависимости от типа используемого в ходе операции изделия: ординарный ксеногенный матрикс (n=19) и синтетический ген-активированный материал на основе октакальциевого фосфата с плазмидной ДНК, несущей ген *VEGF* (n=41). Проведены гистологический анализ и гистоморфометрия по системе Parfitt с использованием программ Adobe Photoshop и ImageJ для оценки тканевых компонентов и контактов материала.

Результаты. В обеих группах отсутствовали признаки острого воспаления, полная резорбция материалов не наступила. При использовании ген-активированного материала объем ретикулофиброзной костной ткани был статистически значимо больше ($p=0,043$), чем в группе ксеногенного матрикса. Также синтетический материал демонстрировал большую протяженность контакта с новообразованными трабекулами и активную васкуляризацию, тогда как ксеногенный матрикс оставался более инертным. Различия в протяженности активной остеобластной поверхности между группами не выявлены.

Заключение. Оба исследуемых изделия обладают высокой биосовместимостью и остеокондуктивностью, однако ген-активированный материал обеспечивает более активное и продолжительное ремоделирование регенерата по сравнению с ординарным ксенографтом. Это подтверждается преобладанием объема вновь образованной ретикулофиброзной костной ткани и более тесной интеграцией материала с костными структурами к шестому месяцу наблюдения.

Ключевые слова: репаративная регенерация, остеопластические материалы, гистоморфометрия, генная терапия

Для корреспонденции: Евгений Валерьевич Пресняков. E-mail: uvpres@gmail.com

Для цитирования: Пресняков Е.В., Далгатов М.Г., Бихтеев И.У., Федосеев Ф.А., Харитонов А.А., Емелин А.М., Копылов Е.Д., Бозо И.Я., Деев Р.В. Исходы репаративной регенерации костной ткани после применения ординарного и активированного остеопластического материала. Клин. эксп. морфология. 2026;15(2):42–52. DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.42-52.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНИЦХ им. акад. Б.В. Петровского» № 126022517977-7 (FURG-2026-0060).

Статья поступила 30.12.2025. **Получена после рецензирования** 03.02.2026. **Принята в печать** 16.02.2026.

Outcomes of reparative bone regeneration following the application of conventional and activated osteoplastic materials

*E.V. Presnyakov^{1,2}, M.G. Dalgatov^{1,3}, I.U. Bikhteev², F.A. Fedoseev⁴,
A.A. Kharitonov⁴, A.M. Emelin¹, E.D. Kopylov¹, I.Y. Bozo², R.V. Deev¹*

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

² Scientific Clinical Center No. 2 of FSBSI "Petrovsky National Research Center of Surgery", Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴ Petrovsky Medical University, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Bone grafting is a key approach for overcoming osteogenic insufficiency in the treatment of maxillofacial defects. However, routine clinical methods do not allow for detailed assessment of the histological structure of the newly formed tissues. This study aimed to qualitatively and quantitatively compare the morphological features of bone regenerate formed using conventional and gene-activated osteoplastic materials.

Materials and methods. The study included bone regenerate biopsies from 60 patients obtained 6 months after bone grafting prior to dental implantation. Samples were divided into two groups according to the material used during surgery: a conventional xenogenic matrix (n=19) and a synthetic gene-activated material based on octacalcium phosphate with plasmid DNA encoding *VEGF* (n=41). Histological analysis and histomorphometry were performed using the Parfitt system with Adobe Photoshop and ImageJ software to evaluate tissue components and material contacts.

Results. No signs of acute inflammation were observed in either group, and complete material resorption did not occur. The volume of fibroreticular bone tissue was significantly higher with the gene-activated material than with the xenogenic matrix ($p=0.043$). Furthermore, the synthetic material demonstrated greater contact with newly formed trabeculae and more active vascularization, whereas the xenogenic matrix remained more inert. No differences in the extent of the active osteoblastic surface were revealed between the groups.

Conclusion. Both materials demonstrated high biocompatibility and osteoconductivity. However, the gene-activated material ensured more active and prolonged remodeling of the regenerate compared to the conventional xenograft. This was confirmed by a greater volume of newly formed fibroreticular bone tissue and closer integration of the material with bone structures at 6 months.

Keywords: reparative regeneration, osteoplastic materials, histomorphometry, gene therapy

Corresponding author: Evgeny V. Presnyakov. E-mail: uvpres@gmail.com

For citation: Presnyakov E.V., Dalgatov M.G., Bikhteev I.U., Fedoseev F.A., Kharitonov A.A., Emelin A.M., Kopylov E.D., Bozo I.Y., Deev R.V. Outcomes of reparative bone regeneration following the application of conventional and activated osteoplastic materials. Clin. exp. morphology. 2026;15(2)42–52 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.42-52.

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. 126022517977-7 (FURG-2026-0060).

Received 30.12.2025. **Received in revised form** 03.02.2026. **Accepted** 16.02.2026.

Введение

Репаративная регенерация костной ткани – сложный, многостадийный процесс, обусловленный повреждением костных структур и направленный на восстановление целостности и функции кости [1]. Известно, что для благоприятных течения и завершения костной регенерации необходимы максимально точная репозиция и стабильная фиксация костных отломков, наличие остеогенных источников в костной ране, а также условия для реализации их пролиферативных и дифференцировочных потенций, включая оксигенацию (кровоснабжение) в области заживления [2]. При соблюдении этих условий исходом процесса может стать реституция – костный дефект будет замещен идентичным по своим структурным и механическим характеристикам утраченному костному веществу, следстви-

ем чего является полное восстановление целостности и функции органа. В свою очередь, отсутствие одного из необходимых факторов костной репарации определяет субституцию – относительно негативный исход регенерации, вследствие которого вновь образованная в зоне повреждения ткань не сможет обеспечить полное гисто- и органотипическое восстановление [1]. Вместе с тем есть ситуации, отягощающие процесс восстановления костной ткани. Например, остеогенная недостаточность (термин введен в употребление профессором В.Г. Гололобовым) – это патологическое состояние, обусловленное низкой активностью остеоиндуцирующих факторов системного или локального уровня регуляции и (или) малым количеством камбиальных клеток в области повреждения кости, при котором естественный ход репаративного остеогенеза не способен обеспечить

ее полное гисто- и органотипическое восстановление. Такое состояние может встретиться в челюстно-лицевой хирургии, травматологии и ортопедии, оперативной отоларингологии и вертебрологии. Одним из подходов для решения этой проблемы является костная пластика с использованием остеозамещающих материалов [3].

По данным Росстата, в 2022 году в Российской Федерации зарегистрировано около 3 млн переломов костей скелета, что составляло 22,55% в структуре травм, отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних причин [4]. Вместе с тем костная пластика, направленная на оптимизацию репаративного остеогенеза в хирургической практике, по различным источникам литературы, ежегодно проводится каждому четвертому пациенту и составляет порядка 3,5 млн в абсолютных значениях [5–7]. Большая часть таких оперативных вмешательств обусловлена необходимостью установки дентальных имплантатов и составляет около 50% всех костнопластических операций в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [8]. В связи с этим разработка и внедрение в клиническую практику различных остеопластических материалов представляют актуальное направление для научных работ.

В настоящем исследовании объектом является единственный зарегистрированный в России ген-активированный остеопластический материал (Гистографт) на основе октакальциевого фосфата с плазмидной ДНК, несущей ген *VEGF*, представляющий класс активированных графтов, объединяющих остеокондуктивный матрикс и биологически активный компонент [3]. Предполагается, что локальная продукция VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) в зоне имплантации усиливает ангиогенез, который относится к числу ключевых условий полноценного остеогенеза и ремоделирования регенерата [2].

В качестве объекта сравнения выбран ординарный остеопластический материал на основе ксеногенного костного матрикса, широко применяемый в клинической практике костной пластики и рассматриваемый как один из наиболее распространенных вариантов костнозамещающего графта.

Вместе с тем морфологический анализ костного регенерата, сформированного с использованием того или иного варианта изделия, имеет место лишь в доклинических и клинических исследованиях, а в рутинной практике опорными методами являются осмотр и лучевая диагностика, позволяющая оценить объем и рентгенологическую плотность сформированного костного регенерата в зоне предсуществовавшего дефекта. Тем не менее с их помощью невозможно охарактеризовать тканевое строение вновь образованных структур, а прижизненное патоморфологическое исследование сопряжено с необходимостью нанесения пациенту дополнительных травм во время биопсии и сложностями пробоподготовки материала. В связи с этим гистологическая характеристика костного ре-

генерата, особенности неоостеогенеза и резорбции остеопластического материала на светооптическом уровне могут быть полезны как для оценки исхода репаративной регенерации в области дефекта, так и для разработки и внедрения в клиническую практику новых костнозамещающих материалов, сопоставимых по своим характеристикам с нативной костной тканью.

Цель исследования – качественно и количественно охарактеризовать особенности костного регенерата, сформированного при использовании ординарного и ген-активированного остеопластического материала.

Материалы и методы

Исследование одобрено этическим комитетом РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (протокол № 8 от 04.10.2024) и проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года (7-й пересмотр, 2013). Перед включением в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное добровольное согласие на участие и использование биоматериала в научных целях.

Материалом исследования послужили биоптаты костных регенератов, полученные в ходе проведения двухэтапной дентальной имплантации. На первом этапе пациентам с атрофией костной ткани верхней или нижней челюсти в область планируемой установки дентального протеза имплантировали костнозамещающий материал. Через 6 месяцев проводили второй этап костной пластики, в ходе которого перед установкой имплантата корончатой фрезой ($\varnothing=3$ мм) формировали костное ложе. Столбик костной ткани, оставшийся внутри полости сверла, подвергался дальнейшему изучению.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 18–70 лет с показаниями к проведению костной пластики с использованием остеопластических материалов в области верхней/нижней челюсти.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Критерии неключения: возраст, противопоказания к проведению костной пластики, сопутствующие заболевания (остеопороз, гингивит, пародонтит, кариес).

Биоптаты костного регенерата были разделены на две группы в зависимости от типа используемого остеопластического материала для костной пластики: ординарный (не имеющий биологически активных компонентов в составе) материал на основе ксеногенного костного матрикса (Geistlich Bio-Oss, Швейцария, $n=19$) и синтетический ген-активированный материал (Гистографт, Россия, $n=41$) на основе октакальциевого фосфата (ОКФ) с сосудистым эндотелиальным фактором роста. Изготовление гистологических препаратов осуществляли по стандартной методике, включающей этап декальцинации, которую проводили в растворе «софтидек» («БиоВитрум», Россия) при соотношении объема объекта и объема декальцинирующей жидкости

1:50 в течение 12 часов. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, по Массону–Голднеру.

Гистоморфометрическое исследование проводили с использованием системы Parfitt, предложенной Ассоциацией исследователей костной ткани (American Society for Bone and Mineral Research) в 1987 году и адаптированной А.В. Волковым для изучения костнопластических регенератов [9–11]. В ходе исследования с помощью программы Adobe Photoshop (Adobe, США) выполняли сегментацию областей, занятых ретикулофиброзной костной тканью, волокнистой соединительной тканью и остаточными фрагментами остеопластического материала (табл. 1), с последующим подсчетом долевого соотношения указанных компонентов регенерата с помощью программы ImageJ (Wayne Rasband, США, открытый исходный код) (рис. 1). Для большей детализации костного регенерата в уже существующую морфометрическую номенклатуру нами был добавлен параметр Lm.V, характеризующий объем пластинчатой костной ткани. Также количественно оценивали протяженность границы (в микрометрах) между фрагментами нерезорбированного остеопластического материала с тем или иным компонентом костного регенерата и измеряли активную остеобластную поверхность, выраженную в виде процентного отношения протяженности трабекул, занятых активными остеобластами (в микрометрах), к общей протяженности трабекулярной поверхности [12].

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием языка программирования R (R Core Team, 2021). Для оценки нормальности распределения данных каждой группы задействовали

критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3). Для анализа количественных признаков применяли критерий Бруннера–Мюнцеля. Уровень статистической значимости различий в исследуемых образцах принят равным 0,05.

Результаты

По результатам гистологического анализа полная резорбция исследуемых изделий и признаки острого воспалительного процесса в зоне ортотопической имплантации не были обнаружены ни в одном случае. Как при использовании ген-активированного остеопластического материала, так и при применении ксеногенного костного матрикса через 6 месяцев после операции на всем протяжении регенерата определялась очаговая незначительная лимфоплазмоцитарная воспалительная инфильтрация соединительной ткани без признаков формирования фиброзной капсулы вокруг частиц нерезорбированного материала.

Благодаря остеокондуктивным свойствам исследуемых графтов структура костного регенерата была организована за счет трабекул костной ткани смешанного типа с преобладанием ретикулофиброзного строения, формирующих каркас в виде единой балочной системы. Межтрабекулярные пространства были заполнены компонентами костного мозга, представленного преимущественно жировой тканью и содержащего умеренное количество клеточных элементов, участками плотной волокнистой соединительной ткани с разной степенью упорядоченности коллагеновых волокон, а также фрагментами костнозамещающих гранул, плот-

Таблица 1 | Table 1

Обозначения компонентов костного регенерата для морфометрического исследования | Designations of bone regenerate components for morphometric analysis

Компоненты костного регенерата Components of the bone regenerate	Аббревиатура Abbreviation	Единица измерения Unit of measurement
Объем столбика (биоптата) Volume of the biopsy core	CV	100%
Объем ретикулофиброзной костной ткани Volume of cancellous bone	Rt.V	%
Объем пластинчатой костной ткани Volume of lamellar bone	Lm.V	
Объем рыхлой волокнистой соединительной ткани костного мозга Volume of loose fibrous connective tissue of the bone marrow	Ma.V	
Объем фиброзной ткани Volume of fibrous tissue	Fb.V	
Объем нерезорбированного остеопластического материала Volume of residual osteoplastic material	Mat.V	
Объем мертвой костной ткани (костные опилки) Volume of necrotic bone tissue (bone debris)	BD.V	

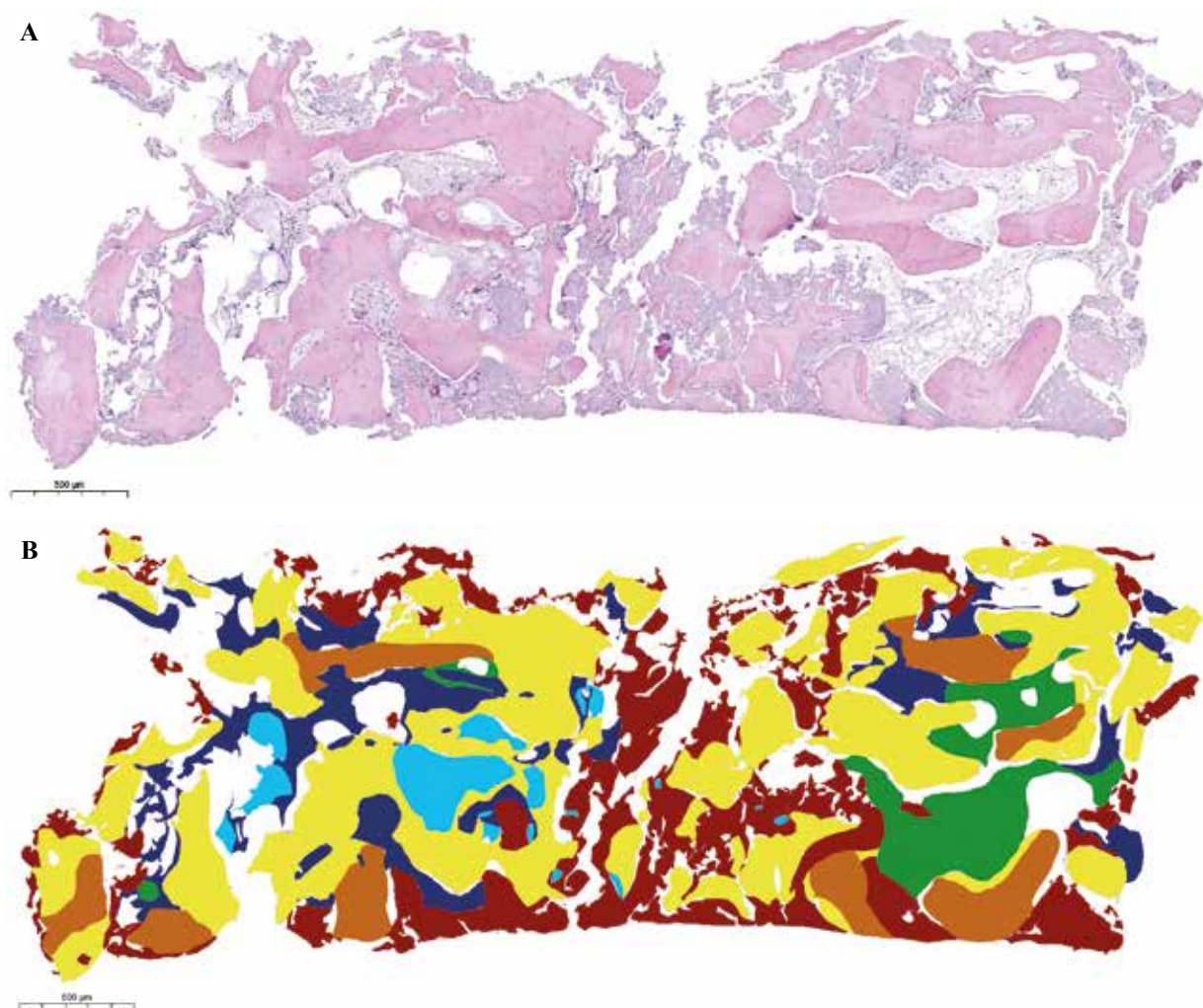


Рис. 1. Структура костного регенерата через 6 месяцев после костной пластики.

А – гистотопограмма биоптата костной ткани. В – гистотопограмма регенерата с сегментацией структур: желтый – ретикулофиброзная костная ткань (Rt.V), оранжевый – пластинчатая костная ткань (Lm.V), зеленый – рыхлая волокнистая соединительная ткань костного мозга (Ma.V), синий – фиброзная ткань (Fb.V), голубой – остеопластический материал (Mat.V), красный – костные опилки (BD.V). Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. The structure of the bone regenerate 6 months after bone grafting.

А – spatial map of bone tissue biopsy. В – spatial map of the regenerate with segmentation of structures: yellow – cancellous bone (Rt.V), orange – lamellar bone (Lm.V), green – loose fibrous connective tissue (Ma.V), blue – fibrous tissue (Fb.V), light blue – osteoplastic material (Mat.V), red – bone debris (BD.V). H&E stain

но соприкасающихся со вновь образованной костной тканью. В ряде полей зрения остаточные частицы как синтетического, так и натурального нерезорбированного матрикса формировали конгломераты, разделенные тонкими прослойками ретикулофиброзной костной ткани (рис. 2). Вместе с тем незначительная часть гранул была окружена плотной волокнистой соединительной тканью.

Практически во всех исследованных случаях на поверхности частиц синтетического изделия определялись островки остеоида – неминерализованного матрикса, являющегося предшественником вновь образующейся костной ткани. В ряде наблюдений сформированные коллагеновые волокна с тонкостенными

кровеносными сосудами прорастали в толщу ген-активированного материала и фрагментировали гранулы, характеризующиеся бесклеточными ретикулярными структурами, на более мелкие частицы. Наряду с этим архитектура костного регенерата с частицами ксеногенного матрикса, являющегося костной тканью животного происхождения с сохраненной структурой и отличающегося от окружающих его костных трабекул запустевшими остеоцитарными лакунами и фестончатыми границами, характеризовалась мозаичной картиной без признаков проникновения коллагеновых волокон и кровеносных сосудов в глубь гранул.

Признаки резорбции костнозамещающего материала через 6 месяцев после имплантации определялись не

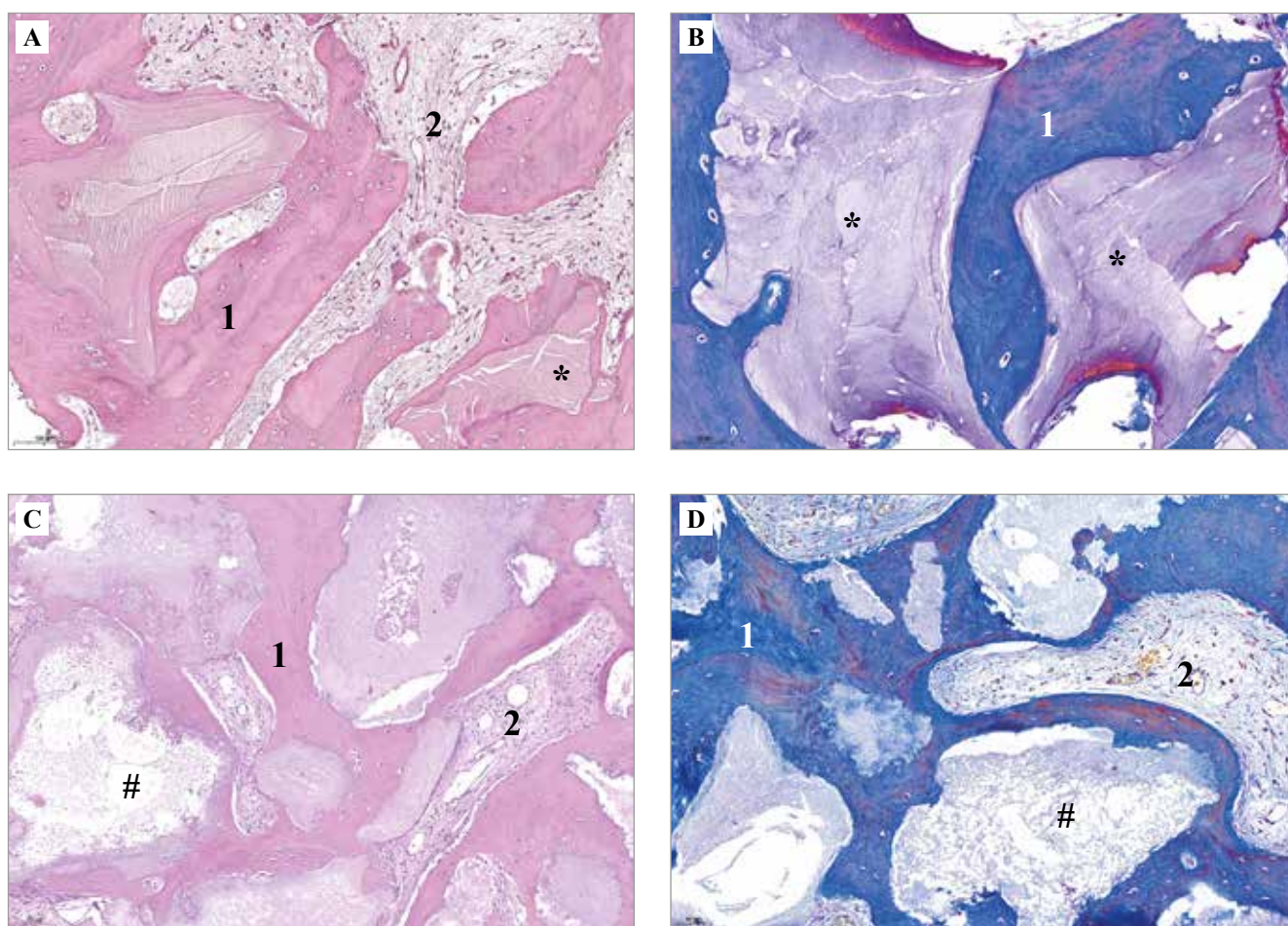


Рис. 2. Характеристика границы материал–окружающие ткани.

А, В – регенерат с ксеногенным костным матриксом. С, D – регенерат с ген-активированным материалом. А, С – окраска гематоксилином и эозином. В, D – окраска по Маллори

1 – вновь образованная костная ткань, 2 – богатовааскуляризованная волокнистая соединительная ткань

* – фрагменты ксеногенного костного матрикса, # – фрагменты ген-активированного материала

Fig. 2. Characteristics of the material–surrounding tissue interface.

А, В – regenerate with xenogenic bone matrix. С, D – regenerate with gene-activated material. А, С – H&E stain. В, D – Mallory staining

1 – newly formed bone tissue, 2 – vascularized fibrous connective tissue

* – fragments of xenogenic bone matrix, # – fragments of gene-activated material

во всех случаях, однако наиболее выраженная биодеградация была характерна для гранул ген-активированного материала и осуществлялась остеокластоподобными клетками и макрофагами (рис. 3 А, С). Вместе с тем признаки неоостеогенеза, осуществляющегося активными остеобластами, определялись как вблизи гранул синтетического матрикса, так и в непосредственной близости с фрагментами ксеногенного материала (рис. 3 В, D).

Вновь образованные кровеносные сосуды были представлены преимущественно сетью мелких тонкостенных капилляров, обильно пронизывающих рыхлую волокнистую соединительную ткань межбалочного пространства, и не проникали в толщу гранул костнозамещающих графтов.

По результатам гистоморфометрического исследования при сравнении долевых компонентов костных регенератов статистически значимые различия обнаружены только в объеме ретикулофиброзной костной ткани (Rt.V, $p=0,043$), который был выше при использовании ген-активированного материала (рис. 4 А). При этом статистически значимые различия при сравнении протяженности активной остеобластной поверхности между группами не зарегистрированы (рис. 4 В).

Вместе с тем средняя протяженность контакта остеопластических гранул с различными типами окружающих тканей статистически значимо различалась по значениям фиброзной ткани, рыхлой волокнистой соединительной ткани костного мозга и ретикулофиброз-

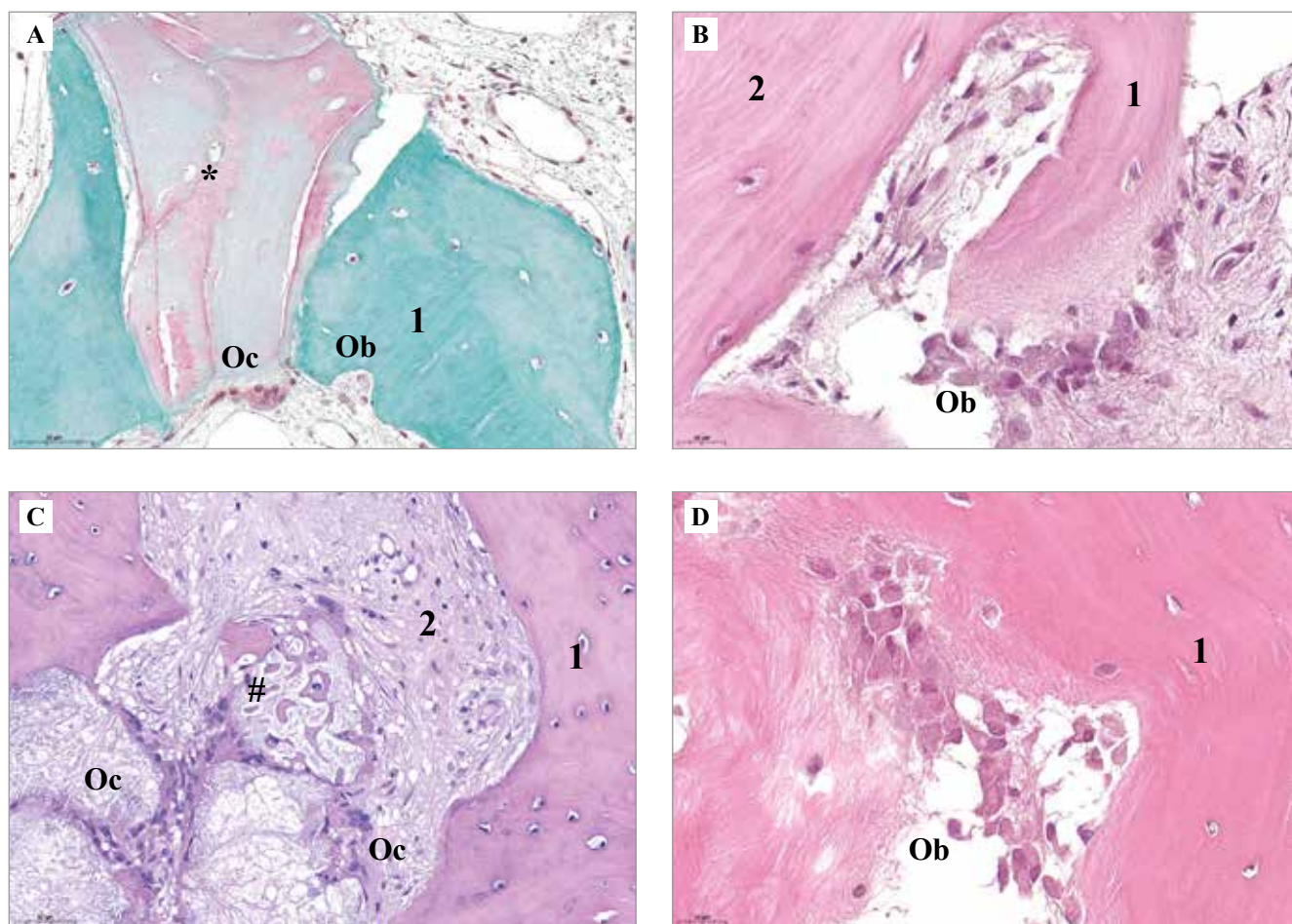


Рис. 3. Клеточная «активность» в зоне ортотопической имплантации.

A, C – резорбция гранул ксеногенного матрикса (A) и синтетического материала (C) за счет остеокластоподобных гигантских многоядерных клеток. B, D – активный остеогенез, осуществляющийся остеобlastами в непосредственной близости с гранулами ксеногенного (B) и синтетического (D) материала. A – окраска трихромом по Массону–Голднеру. B–D – окраска гематоксилином и эозином

1 – вновь образованная костная ткань, 2 – волокнистая соединительная ткань

* – фрагменты ксеногенного костного матрикса, # – фрагменты ген-активированного материала, Ob – остеобlastы, Oc – резорбирующие материал многоядерные клетки

Fig. 3. Cellular “activity” in the area of orthotopic implantation.

A, C – resorption of granules of xenogenic matrix (A) and synthetic material (C) due to osteoclast-like giant multinucleated cells. B, D – active osteogenesis by osteoblasts in close proximity to granules of xenogenic (B) and synthetic (D) materials.

A – Masson–Goldner trichrome staining. B–D – H&E stain

1 – newly formed bone tissue, 2 – fibrous connective tissue

* – fragments of xenogenic bone matrix, # – fragments of gene-activated material. Ob – osteoblasts, Oc – multinucleated cells resorbing the material

ной костной ткани ($p < 0,001$), преобладающим при использовании ген-активированного материала (табл. 2).

Обсуждение

Современные представления о репаративной регенерации костной ткани, сопряженной с применением остеопластических материалов, свидетельствуют о том, что наилучшие результаты костной пластики достигаются при использовании аутогенной костной ткани, что обусловлено различными преимуществами аутоотрансплантата, в частности максимальной биосов-

местимостью и наличием сохранившихся остеогенных источников – потенциальных индукторов неоosteогенеза в реципиентном ложе [13–16].

Вместе с тем аутопластика сопряжена с необходимостью дополнительного хирургического вмешательства, что влечет за собой риск осложнений, а также ограниченностью объема доступного материала и возможностью нарушения функций донорской области. Указанные недостатки существенно ограничивают применение аутогенной костной ткани, в связи с чем приоритетом всех существующих разработок костно-

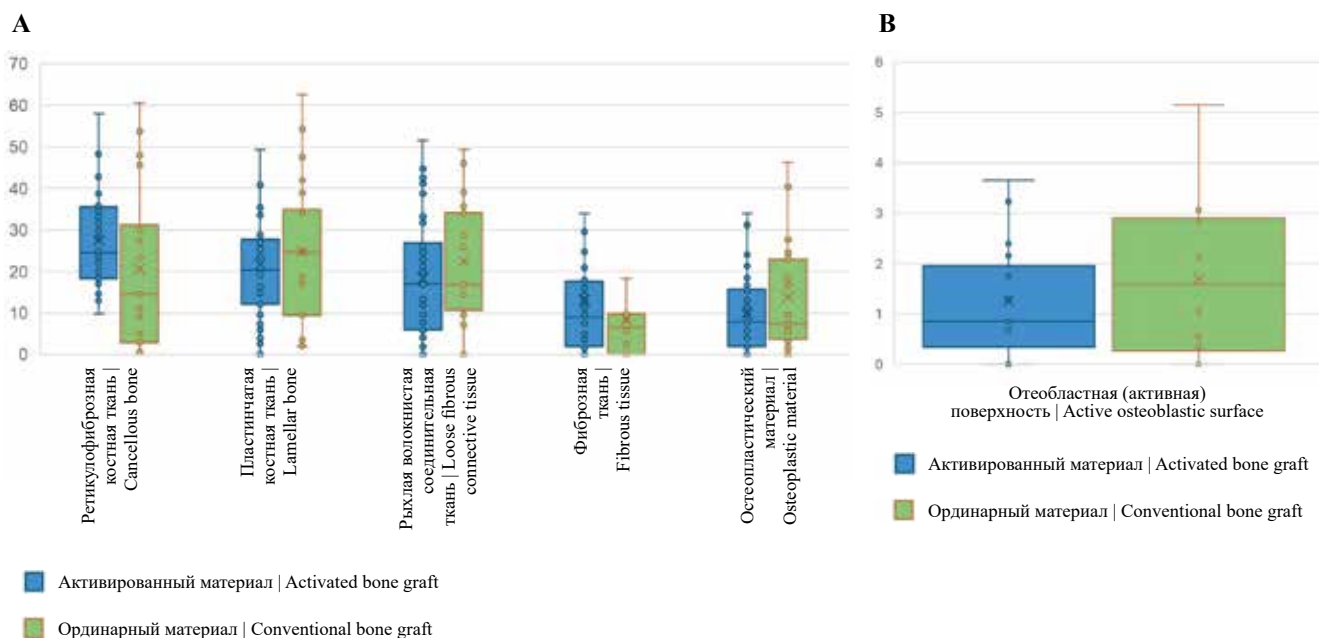


Рис. 4. Относительный объем долевого компонента костных регенератов (А) и протяженности активной остеобластной (В) поверхности по результатам гистоморфометрического исследования

Fig. 4. Relative volume of lobar components of bone regenerates (A) and the extent of the active osteoblastic (B) surface according to the results of a histomorphometric study

Таблица 2 | Table 2

Протяженность контакта гранул остеопластического материала с различными типами окружающих тканей | Extent of contact between osteoplastic material granules and different types of surrounding tissues

Тип ткани Tissue type	BioOss, М (95% доверительный интервал) BioOss, М (95% CI)	Гистографт, М (95% доверительный интервал) Histograft М (95% CI)	p-value
Ретикулофиброзная костная ткань Cancellous bone tissue	45,3% (41,8–48,8)	52,7% (49,5–55,9)	p<0,001
Пластинчатая костная ткань Lamellar bone tissue	9,4% (7,2–11,6)	7,4% (5,5–9,3)	p=0,166
Рыхлая волокнистая соединительная ткань Loose fibrous connective tissue	11,9% (9,7–14,1)	14,5% (12,2–16,8)	p<0,001
Фиброзная ткань Fibrous tissue	33,4% (30,0–36,9)	25,3% (22,3–28,3)	p<0,001
n	21 пациент; 557 гранул 21 patients; 557 granules	21 пациент; 467 гранул 21 patients; 467 granules	

Использовали непараметрический критерий Бруннера–Мюнцеля для сравнений групп биоптатов | The Brunner–Munzel nonparametric test was used to compare biopsy groups

замещающих материалов является создание идеального заменителя аутографтов, лишенного недостатков оригинала.

Ксеногенный костный матрикс, являясь очищенным гидроксиапатитом животного происхождения, в условиях ортотопической имплантации проявляет, как правило, исключительно остеокондуктивные свойства, что обусловлено глубокой очисткой материала от чужеродных белков в процессе изготовления [17]. Полученные нами результаты отражают эту особен-

ность — через 6 месяцев после костной пластики гранулы ординарных материалов инертны, окружены сетью костных трабекул преимущественно пластинчатой костной ткани, без выраженных признаков резорбции и продолженного неоостеогенеза, что более подробно было описано нами ранее при сопоставлении с результатами похожих исследований, посвященных феномену материал-ассоциированной костной резорбции [18, 19].

В отличие от ксеногенного матрикса ген-активированный материал помимо стандартных свойств

биосовместимости и остеокондукции обладает способностью к остеоиндукции [20, 21]. В связи с этим формирование костного регенерата, по нашим результатам, происходило на поверхности гранул, с дальнейшим ремоделированием и формированием пластинчатой костной ткани. Вместе с тем активность и длительность репаративного остеогенеза, признаки которого сохранялись через 6 месяцев после проведения костной пластики, напрямую связаны с резорбцией гранул ОКФ за счет остеокластоподобных гигантских многоядерных клеток. В таком случае следует предполагать, что регенерация костной ткани в условиях применения синтетического материала протекает при участии клеток базисной многоклеточной единицы, что было обнаружено нами ранее и согласуется с данными сходных исследований [18, 22, 23].

При этом формирование большего объема ретикулофиброзной костной ткани при использовании ген-активированного материала в сочетании с большей протяженностью контакта со вновь образованными трабекулами может служить дополнительным подтверждением более продолжительного неоosteогенеза. Основанием такого предположения являются в том числе результаты подсчета индекса остеокластов, опубликованные нашим коллективом ранее [18]. Функциональная активность резорбирующих материал клеток обуславливает привлечение в зону репарации предшественников остеобластов и при более длительном сохранении этого баланса обеспечивает продолжительное ремоделирование регенерата [24]. В то же время отсутствие статистически значимых различий в протяженности остеобластной поверхности может свидетельствовать о том, что к 6-му месяцу после имплантации регенераты достигли стадии функционального равновесия, где активность остеогенеза может быть продиктована внешней механической нагрузкой, а не типом материала [25]. Однако сохраняющиеся различия в объеме ретикулофиброзной костной ткани могут указывать на то, что скорость ремоделирования замедлена в группе с использованным ксеногенным матриксом, вероятно, из-за более длительной резорбции остеопластического материала, который механически пролонгирует фазу присутствия пластинчатой костной ткани, не стимулируя при этом неоosteогенез на текущем этапе, что находит отражение в ряде публикаций со схожими исследованиями [26–28].

Заключение

Оба остеопластических материала способствовали регенерации костной ткани без выраженной воспалительной реакции и не подверглись полной резорбции к 6-му месяцу, при этом обеспечивая направленный остеогенез в зоне имплантации. Ген-активированный материал на основе октакальциевого фосфата с плазмидной ДНК, несущей ген *VEGF*, по сравнению с ординарным ксеногенным матриксом характеризовался большим объемом ретикулофиброзной костной ткани

и большей протяженностью контакта гранул с новообразованной костью при сопоставимой активности остеобластной поверхности, что позволяет рассматривать его как предпочтительный вариант костнозамещающего материала в условиях остеогенной недостаточности.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Пресняков, И.Я. Бозо, Р.В. Деев.

Сбор и обработка материала – И.У. Бихтеев, Ф.А. Федосеев, А.А. Харитонов, А.М. Емелин, Е.Д. Копылов.

Написание текста – Е.В. Пресняков, М.Г. Далгатов.

Редактирование – И.Я. Бозо, Р.В. Деев.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – E.V. Presnyakov, I.Y. Bozo, R.V. Deev.

Collected the data and performed the analysis – I.U. Bikhteev, F.A. Fedoseev, A.A. Kharitonov, A.M. Emelin, E.D. Kopylov.

Wrote the paper – E.V. Presnyakov, M.G. Dalgatov.

Edited the manuscript – I.Y. Bozo, R.V. Deev.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Некачалов В.В. Патология костей и суставов. Санкт-Петербург: Сотис-Мед, 2000. 285 с.
Nekachalov VV. Pathology of bones and joints. Saint Petersburg: Sotis, 2000. 285 p. (In Russ.).
2. Бельский И.Г., Грязнухин Э.Г., Заяц В.В., Корнилов Н.Н., Кутянов Д.И., Ломая М.П. и др. Травматология и ортопедия: Учебник / Под ред. Н.В. Корнилова, А.К. Дулаева. 4-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 656 с. DOI: 10.33029/9704-5389-6-TRO-2020-1-656.
Belenky IG, Gryaznukhin EG, Zayats VV, Kornilov NN, Kutyanov DI, Lomaya MP et al. Traumatology and orthopedics: Textbook / Ed. by NV Kornilov, AK Dulaev. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 656 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-5389-6-TRO-2020-1-656.
3. Deev RV, Drobyshev AY, Bozo IY, Isaev AA. Ordinary and activated bone grafts: applied classification and the main features. *Biomed Res Int.* 2015;2015:365050. DOI: 10.1155/2015/365050.
4. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. Москва: Росстат, 2023. 179 с.
Healthcare in Russia. 2023: Statistical yearbook. Moscow: Rosstat, 2023. 179 p. (In Russ.).
5. Henkel J, Woodruff MA, Epari DR, Steck R, Glatt V, Dickinson IC et al. Bone regeneration based on tissue engineering conceptions – a 21st century perspective. *Bone Res.* 2013;1(3):216–48. DOI: 10.4248/BR201303002.
6. Ratnayake JTB, Mucalo M, Dias GJ. Substituted hydroxyapatites for bone regeneration: a review of current trends. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2017;105(5):1285–99. DOI: 10.1002/jbm.b.33651.
7. Baldwin P, Li DJ, Auston DA, Mir HS, Yoon RS, Koval KJ. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and indications for use in orthopaedic trauma

- surgery. *J Orthop Trauma*. 2019;33(4):203–13. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001420.
8. Cha HS, Kim JW, Hwang JH, Ahn KM. Frequency of bone graft in implant surgery. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2016;38(1):19. DOI: 10.1186/s40902-016-0064-2.
 9. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*. 1987;2(6):595–610. DOI: 10.1002/jbmr.5650020617.
 10. Волков А.В., Большакова Г.Б. Гистоморфометрия костной ткани в регенеративной медицине. Клиническая и экспериментальная морфология. 2013;3(7):65–72. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18965846> (получено 25.12.2025).
Volkov AV, Bolshakova GB. Bone histomorphometry in regenerative medicine. *Clinical and experimental morphology*. 2013;3(7):65–72 (In Russ.). Available from <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18965846> (accessed 25.12.2025).
 11. Волков А.В., Смбалян Б.С., Назарян Д.Н., Мураев А.А. Новая морфометрическая номенклатура для оценки остеointеграции внутрикостных имплантатов. Современные технологии в медицине. 2018;10(3):5–13. DOI: 10.17691/stm2018.10.3.1.
Volkov AV, Smbatyan BS, Nazaryan DN, Muraev AA. A novel morphometric nomenclature for assessing osseointegration of intraosseous implants. *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Medical Technologies*. 2018;10(3):5–13 (In Russ.). DOI: 10.17691/stm2018.10.3.1.
 12. Revell PA. Pathology of bone. Berlin: Springer, 1986. 302 p. DOI: 10.1007/978-1-4471-1377-5.
 13. Schmidt AH. Autologous bone graft: is it still the gold standard? *Injury*. 2021;52(Suppl 2):S18–22. DOI: 10.1016/j.injury.2021.01.043.
 14. Кесаева Г.А. Сравнительная оценка эффективности использования различных методов костной пластики в дентальной имплантации. Вестник новых медицинских технологий (сетеовое издание). 2023;17(3):61–67. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-3-1-10.
Kesaeva GA. Comparative evaluation of the effectiveness of using various methods of bone grafting in dental implantation. *Journal of New Medical Technologies (eEdition)*. 2023;17(3):61–67 (In Russ.). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-3-1-10.
 15. Лосев Ф.Ф., Кулаков А.А., Брайловская Т.В. Костная пластика перед выполнением дентальной имплантации: Учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 208 с.
Losev FF, Kulakov AA, Braylovskaya TV. Bone grafting before dental implantation: Educational guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 208 p. (In Russ.).
 16. Wüster J, Neckel N, Sterzik F, Xiang-Tischhauser L, Barnewitz D, Genzel A et al. Effect of a synthetic hydroxyapatite-based bone grafting material compared to established bone substitute materials on regeneration of critical-size bone defects in the ovine scapula. *Regen Biomater*. 2024;11:rbae041. DOI: 10.1093/rb/rbae041.
 17. Ferraz MP. Bone grafts in dental medicine: an overview of autografts, allografts and synthetic materials. *Materials (Basel)*. 2023;16(11):4117. DOI: 10.3390/ma16114117.
 18. Пресняков Е.В., Курбонов Х.Р., Сорочану И.П., Жемков Н.И., Галбацов Д.Ф., Подлужный П.С. и др. Регенерационный остеогенез на границе ткань–костнопластический материал. Морфология. 2023;161(4):33–42. DOI: 10.17816/morph.629963.
Presnyakov EV, Kurbonov KhR, Sorochanu IP, Zhemkov NI, Galbatsov DF, Podluzhnyj PS et al. Regenerative osteogenesis at the interface of tissue–osteoplastic material. *Morphology*. 2023;161(4):33–42 (In Russ.). DOI: 10.17816/morph.629963.
 19. Бонарцев А.П., Мураев А.А., Деев Р.В., Волков А.В. Материал-ассоциированная костная резорбция. Современные технологии в медицине. 2018;10(4):26–33. DOI: 10.17691/stm2018.10.4.03.
Bonartsev AP, Muraev AA, Deyev RV, Volkov AV. Material-associated bone resorption. *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Medical Technologies*. 2018;10(4):26–33 (In Russ.). DOI: 10.17691/stm2018.10.4.03.
 20. Гурин А.Н., Петрович Ю.А., Комлев В.С., Фадеева И.В., Баринов С.М. Октакальций фосфат. Метастабильная фаза минерализации биологических апатитов. Российский стоматологический журнал. 2012;3:4–8. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18112336> (получено 25.12.2025).
Gurin AN, Petrovich YuA, Komlev VS, Fadeeva IV, Barinov SM. Octacalcium phosphate. The metastable phase of mineralization of organic apatites. *Russian Journal of Dentistry*. 2012;3:4–8 (In Russ.). Available from <https://elibrary.ru/item.asp?id=18112336> (accessed 25.12.2025).
 21. Mori Y, Hamai R, Aizawa T, Suzuki O. Impact of octacalcium phosphate/gelatin (OCP/Gel) composite on bone repair in refractory bone defects. *Tohoku J Exp Med*. 2023;260(3):245–52. DOI: 10.1620/tjem.2023.J040.
 22. Kikawa T, Kashimoto O, Imaizumi H, Kokubun S, Suzuki O. Intramembranous bone tissue response to biodegradable octacalcium phosphate implant. *Acta Biomater*. 2009;5(5):1756–66. DOI: 10.1016/j.actbio.2008.12.008.
 23. Sheikh Z, Abdallah MN, Hanafi AA, Misbahuddin S, Rashid H, Glogauer M. Mechanisms of *in vivo* degradation and resorption of calcium phosphate based biomaterials. *Materials (Basel)*. 2015;8(11):7913–25. DOI: 10.3390/ma8115430.
 24. Li D, Yang Z, Li X, Li Z, Li J, Yang J. A histological evaluation on osteogenesis and resorption of methotrexate-loaded calcium phosphate cement *in vivo*. *Biomed Mater*. 2010;5(2):25007. DOI: 10.1088/1748-6041/5/2/025007.
 25. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2003;275(2):1081–101. DOI: 10.1002/ar.a.10119.
 26. Sheikh Z, Najeef S, Khurshid Z, Verma V, Rashid H, Glogauer M. Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. *Materials (Basel)*. 2015;8(9):5744–94. DOI: 10.3390/ma8095273.
 27. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 2005;32(2):212–8. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x.
 28. Mordenfeld A, Hallman M, Johansson CB, Albrektsson T. Histological and histomorphometrical analyses after maxillary sinus floor augmentation. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(9):961–70. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2010.01939.x.

Информация об авторах

Евгений Валерьевич Пресняков – научный сотрудник лаборатории морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, врач-патологоанатом НКЦ № 2.

Михаил Гиматович Далгатов – лаборант-исследователь лаборатории морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, студент 5-го курса Института клинической медицины Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Измаил Усманович Биктеев – ординатор 2-го года обучения отделения челюстно-лицевой и реконструктивно-пластической хирургии НКЦ № 2 ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Федор Алексеевич Федосеев – студент 2-го курса по специальности «лечебное дело» медицинского университета им. акад. Б.В. Петровского.

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

Алексей Михайлович Емелин – научный сотрудник лаборатории морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

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

Илья Ядигерович Бозо – кандидат медицинских наук, заведующий отделением челюстно-лицевой и реконструктивно-пластической хирургии НКЦ № 2 ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Роман Вадимович Деев – кандидат медицинских наук, доцент, 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.

Author information

Evgeny V. Presnyakov – Researcher, Laboratory of Morphology and Pathology of the Musculoskeletal System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”; Pathologist, Scientific Clinical Center No. 2 of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-1546-5129>

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 Center of Surgery”; 5th-year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0009-0002-1342-3590>

Izmail U. Bikhteev – 2nd-year Resident, Department of Maxillofacial and Reconstructive Plastic Surgery, Scientific Clinical Center No. 2 of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-0663-3549>

Fedor A. Fedoseev – 2nd-year Student, General Medicine (MD), Petrovsky Medical University.
<https://orcid.org/0009-0004-0316-4657>

Artur A. Kharitonov – 2nd-year Student, General Medicine (MD), Petrovsky Medical University.
<https://orcid.org/0009-0003-9527-9197>

Aleksei M. Emelin – Researcher, Laboratory of Morphology and Pathology of the Musculoskeletal System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-4109-0105>

Evgeniy D. Kopylov – Junior Researcher, Laboratory of Morphology and Pathology of the Musculoskeletal System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”.
<https://orcid.org/0009-0008-9927-5608>

Ilia Y. Bozo – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Maxillofacial and Reconstructive Plastic Surgery, Scientific Clinical Center No. 2 of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-0138-5614>

Roman V. Deev – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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 Center of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

Сравнение репаративного процесса при применении полипропиленового сетчатого протеза и ксеноперикардального имплантата

М.Г. Федорова¹, О.В. Калмин¹, Е.В. Комарова¹, Д.В. Никишин²

¹ ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Медицинский институт, Пенза, Россия

² ООО «АПТОС», Москва, Россия

Резюме. Введение. Качество заживления послеоперационной раны определяется зрелостью рубцовой ткани, ключевой показатель которой – соотношение коллагена I типа (зрелый, прочный) и коллагена III типа (незрелый, эластичный). Современные регенеративные стратегии направлены на управление этим соотношением. Цель исследования – сравнить структуру волокнистого компонента и соотношение коллагена I/III типа в зоне интеграции синтетического (полипропиленовая сетка) и биологического (ксеноперикард) имплантатов в разных анатомических областях.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 12 кроликах – самцах породы шиншилла, разделенных на две группы. В первой группе (n=6) в предбрюшинное пространство имплантировали полипропиленовую сетку («Линтекс») и ксеноперикардальную пластину («Кардиоплант»). Во второй группе (n=6) те же материалы внедряли в кишечную стенку. Операции выполнены под общей ингаляционной анестезией. На 14-е сутки животных выводили из эксперимента, из области операции получали фрагменты тканей и изготавливали микропрепараты.

Срезы окрашивали сириусом красным и исследовали под поляризационным микроскопом для дифференциации коллагена I типа (красный цвет) и коллагена III типа (зеленый цвет).

Результаты. Ксеноперикард демонстрирует более организованное заживление: формируется плотная соединительная ткань с прямой интеграцией коллагенового каркаса имплантата с тканями реципиента. Полипропиленовая сетка образует крупноячеистую структуру с рыхлыми связями между нитями и новообразованными волокнами.

Количественная оценка показывает, что при применении ксеноперикарда соотношение коллагена I типа к коллагену III типа достоверно выше, чем при использовании сетки (3,1 и 1,3 в кишечной стенке и 3,6 и 1,6 в апоневрозе, $p < 0,05$), что говорит об активном ремоделировании и более благоприятном течении репаративного процесса.

Заключение. Статистически значимое преобладание зрелого коллагена I типа в образцах с ксеноперикардом свидетельствует о более поздней стадии фибриллогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса по сравнению с синтетическим имплантатом.

Ключевые слова: ксеноперикард, полипропиленовая сетка, коллаген I и III типа, регенерация тканей

Для корреспонденции: Екатерина Валентиновна Комарова. E-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Для цитирования: Федорова М.Г., Калмин О.В., Комарова Е.В., Никишин Д.В. Сравнение репаративного процесса при применении полипропиленового сетчатого протеза и ксеноперикардального имплантата. Клин. эксп. морфология. 2026;15(2):53–61. DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.53–61.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 17.12.2025. Получена после рецензирования 29.12.2025. Принята в печать 16.02.2026.

Comparative analysis of reparative processes using polypropylene mesh prostheses and xenopericardial implants

M.G. Fedorova¹, O.V. Kalmin¹, E.V. Komarova¹, D.V. Nikishin²

¹ Penza State University, Medical Institute, Penza, Russia

² LLC "APTOS", Moscow, Russia

Abstract. Introduction. The quality of postoperative wound healing largely depends on the maturity of scar tissue, the collagen type I/III ratio being a key indicator of this process. Type I collagen is associated with mature and strong tissue, whereas type III collagen predominates in immature and more elastic scar tissue.

Current regenerative strategies aim to modulate this ratio. This study was designed to compare the structure of the fibrous component and the collagen type I/III ratio in the integration zone of synthetic (polypropylene mesh) and biological (xenopericardium) implants in different anatomical areas.

Materials and methods. The study included 12 male Chinchilla rabbits divided into 2 equal groups. Polypropylene mesh ("Linteks") and a xenopericardial patch ("Cardioplant") were implanted into the preperitoneal space in group 1 and into the intestinal wall in group 2. All surgeries were performed under general inhalation anesthesia. On day 14, the animals were euthanized, tissue samples were collected from the surgical sites, and microspecimens were prepared. The sections were stained with Sirius red and examined under a polarization microscope to differentiate type I (red) and type III (green) collagen.

Results. The xenopericardium demonstrated more organized healing, with dense connective tissue forming and the implant's collagen framework directly integrating with the host tissues. In contrast, the polypropylene mesh created a large-mesh structure with loose connections between the threads and newly formed fibers. Quantitative analysis showed that xenopericardium produced a significantly higher collagen type I/III ratio than the mesh (3.1 vs. 1.3 in the intestinal wall and 3.6 vs. 1.6 in the aponeurosis, $p < 0.05$), indicating active remodeling and a more favorable reparative process.

Conclusion. The significant predominance of mature type I collagen in xenopericardium samples indicates a more advanced stage of fibrillogenesis and extracellular matrix remodeling compared to the synthetic implant.

Keywords: xenopericardium, polypropylene mesh, collagen types I and III, tissue regeneration

Corresponding author: Ekaterina V. Komarova. E-mail: ekaterina-log@inbox.ru

For citation: Fedorova M.G., Kalmin O.V., Komarova E.V., Nikishin D.V. Comparative analysis of reparative processes using polypropylene mesh prostheses and xenopericardial implants. Clin. exp. morphology. 2026;15(2)53–61 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.53-61.

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

Received 17.12.2025. **Received in revised form** 29.12.2025. **Accepted** 16.02.2026.

Введение

Процесс послеоперационного заживления состоит из двух основных этапов. В ранней фазе (воспаление и пролиферация) доминирует образование коллагена III типа. Он формирует тонкие, беспорядочно ориентированные волокна, обеспечивающие быстрый «заплаточный» механизм закрытия раны [1]. Этот коллаген эластичнее и менее прочен.

В фазе ремоделирования (созревание рубца) коллаген III типа постепенно замещается более устойчивым коллагеном I типа. Его волокна организуются в упорядоченные пучки, увеличивая сопротивление разрыву рубцовой ткани [2]. Идеальный исход – достижение соотношения, близкого к таковому у здоровой ткани, где коллаген I типа значительно превалирует над коллагеном III типа.

Нарушение баланса между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса, в частности преобладание активности факторов роста (TGF- β 1) над активностью матриксных металлопротеиназ [3, 4] в фазе ремоделирования, приводит к избыточному отложению коллагена и, как следствие, фиброзу в виде гипертрофических или келоидных рубцов [5].

При фиброзе сохраняется аномально высокое соотношение коллагена III типа к коллагену I типа и/или нарушается архитектура волокон. Ткань остается хаотично организованной, что делает рубец слабым, плотным и часто болезненным.

Современная терапевтическая стратегия смещает фокус с простого удаления избыточного коллагена на регуляцию его фибриллогенеза [6]. Ключевые задачи – индукция синтеза зрелого коллагена I типа, обеспечение его правильной пространственной организации [7] и достижение физиологического баланса между всеми компонентами внеклеточного матрикса [8]. Перспективным подходом, позволяющим напрямую реализовать эти цели, является создание матриц для направленной регенерации, которые уже содержат необходимое соотношение коллагена I типа и коллагена III типа или факторы роста, стимулируют правильное созревание рубца.

Цель исследования – изучение формирования структуры волокнистого компонента соединительной ткани в процессе регенерации в зоне внедрения синтетического и биологического имплантатов.

Материалы и методы

Эксперимент проводился в соответствии с требованиями директивы 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза о защите животных, используемых в научных целях, а также приказом Минздрава России № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Работа выполнена на базе Лунинской районной станции по борьбе с болезнями животных. Исследование одобрено локальным этическим коми-

тетом Пензенского государственного университета (протокол № 8 от 25.05.2010).

Опыт по изучению репаративных процессов в тканях передней брюшной и кишечной стенок с применением различных имплантатов проводился на 12 половозрелых кроликах – самцах породы шиншилла массой до 3,5 кг. Животные были рандомизированы в две экспериментальные группы ($n=6$ в каждой) методом простой случайной выборки. Группы были сопоставимы по исходной массе тела и условиям содержания. В первой группе изучали заживление после имплантации в предбрюшинное пространство, во второй группе – репарацию кишечной стенки.

Животным первой группы под общей масочной анестезией по открытому контуру проводили срединный продольный разрез передней брюшной стенки длиной 5 см. В предбрюшинное пространство, препарированное тупым способом, помещали имплантаты размером 2×2 см, после чего рану послойно ушивали непрерывным рассасывающимся швом. В качестве имплантатов использовали полипропиленовую сетку (ООО «Линтекс», Россия) и ксеноперикардальную пластину (ООО «Кардиоплант», Россия), обработанную по специальной методике [9].

Животным второй группы по аналогичной методике обезболивания и оперативного доступа вскрывали брюшную полость. В операционную рану выводили участок стенки тонкой кишки, фиксируя его по типу экстраперитонизации без вскрытия просвета, после чего проводили имплантацию полипропиленовой сетки и ксеноперикардальной пластины тех же производителей с последующим послойным ушиванием раны.

На 14-е сутки животных выводили из эксперимента методом передозировки эфира.

Полученный из области операции материал фиксировали в буферном растворе и подвергали стандартной гистологической проводке с заключением в парафиновые блоки. Изготовленные срезы толщиной 6–7 мкм окрашивали сириусом красным (ООО «ЭргоПродакшн», Россия) [10, 11] с последующим изучением микропрепаратов в поляризованном свете при скрещенном анализаторе и поляризаторе микроскопа «Микмед-6» (ООО «ЛОМО-Микросистемы», Россия), где превалирование красного спектра в поляризованном свете интерпретировали как показатель наличия коллагена I типа [12], а превалирование зеленого спектра как факт присутствия коллагена III типа [13–15].

Цифровые микрофотографии получали с помощью цифровой камеры MC-3.1 (ООО «ЛОМО-Микроанализ», Россия) при одинаковых настройках экспозиции и баланса белого. Сегментация и количественный анализ изображений проводились с использованием программы ImageJ v. 1.53 (НИН, США). Цветное RGB-изображение было разделено на красный и зеленый каналы, соответствующие коллагену I и III типа. Для каждого канала была выполнена би-

наризация с применением автоматического порога по методу Max Entropy. Полученные бинарные маски использовали для последующего измерения площади фракций коллагена I типа (красный канал) и коллагена III типа (зеленый канал). Площади, соответствующие каждому типу коллагена, выражали в пикселях и пересчитывали в проценты от общей площади анализируемого поля зрения (рис. 1 А–С). Для минимизации артефактов анализа исключали области с неспецифическим окрашиванием и зоны без тканей.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v.10.0 (StatSoft, США). Все данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Предварительный анализ включал проверку соответствия распределения количественных признаков нормальному закону с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, а также проверку равенства дисперсий (гомоскедастичности) с использованием критерия Левена. Для проверки основных гипотез исследования о влиянии независимых факторов на состав коллагенового матрикса был применен двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA. Факторами выступали 1) тип имплантата (полипропиленовая сетка или ксеноперикард) и 2) локализация имплантации (кишечная стенка или апоневроз передней брюшной стенки). В случае выявления статистически значимого главного эффекта или эффекта взаимодействия факторов для пост-хок анализа попарных сравнений средних значений между отдельными экспериментальными группами применяли тест Тьюки.

Для прямого сравнения средних значений между двумя группами (например, для сравнения содержания коллагена I типа при использовании сетки и ксеноперикарда в одной и той же анатомической локализации) в дополнение к ANOVA использовали непарный t -критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в формате $M \pm SD$, где $n=6$ для каждой экспериментальной группы (всего 12 животных). В легенде к таблице и рисунку 4 указаны достигнутые уровни значимости для основных межгрупповых сравнений.

Результаты

В исследованных образцах апоневроза передней брюшной стенки и кишечной стенки, отобранных на раннем этапе репаративного процесса (14 суток после оперативного вмешательства) (табл.), метод поляризационной микроскопии позволил установить особенности архитектоники волокнистых структур формирующейся соединительной ткани в зоне интеграции синтетического и биологического имплантатов.

При имплантации обоих типов материалов (полипропиленовый сетчатый эндопротез и ксеноперикард) к 14-м суткам в подслизистой основе кишечной стенки формируется объемная соединительнотканная структура, составляющая основу рубца.

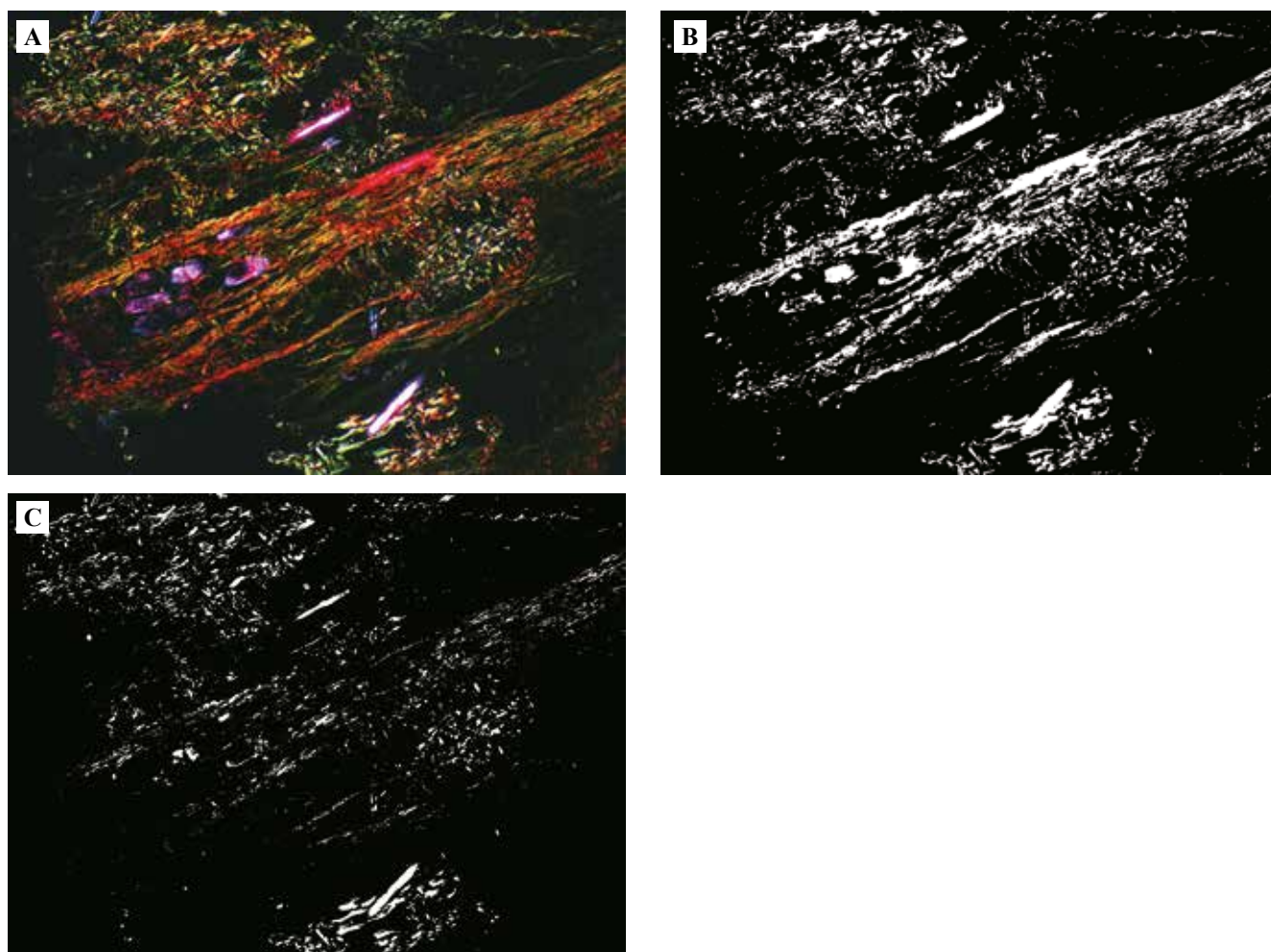


Рис. 1. Процедура автоматизированного количественного анализа распределения коллагена I типа и коллагена III типа в зоне репарации.

А – исходное микроскопическое изображение ($\times 200$), окрашенное сириусом красным и полученное в поляризованном свете. В – бинарная маска, соответствующая распределению коллагена I типа (красный канал). С – бинарная маска, соответствующая распределению коллагена III типа (зеленый канал)

Fig. 1. Procedure for automated quantitative analysis of type I and type III collagen distribution in the repair zone.

А – original microscopic image ($\times 200$) stained with picosirius red (Sirius red) and obtained with polarized light microscopy. Type I collagen is stained in red and yellow spectra, type III collagen, in green. The white rectangle indicates the region of interest (ROI) selected for analysis. В – binary mask corresponding to the distribution of type I collagen (red channel). С – binary mask corresponding to the distribution of type III collagen (green channel)

В случае с полипропиленовой сеткой образуется крупноячеистая структура, характеризующаяся отсутствием плотных контактов между нитями имплантата и вновь синтезированными коллагеновыми волокнами (рис. 2 А, 3 А). В отличие от этого при имплантации ксеноперикарда наблюдается значительно более высокая плотность упаковки коллагеновых волокон, а также выявляются зоны прямой интеграции между коллагеновым каркасом имплантата и вновь образованным внеклеточным матриксом регенеративной ткани кишечной стенки (рис. 2 В, 3 В).

Количественный анализ подтверждает результаты гистологического исследования. В зоне имплантации синтетического материала отмечается статистически незначимое преобладание коллагена I типа (50,5%)

над коллагеном III типа (38,2%). Рассчитанное соотношение коллагена I/III типа, составившее 1,3, свидетельствует о начальном этапе созревания соединительной ткани с минимальным дисбалансом в составе внеклеточного матрикса в изучаемый период репарации (табл.).

В зоне применения биологического имплантата зафиксировано статистически значимое преобладание коллагена I типа над коллагеном III типа. Полученное соотношение коллагена I/III типа (3,1) достоверно превышает соответствующий показатель при использовании полипропиленового эндопротеза ($p < 0,05$), что свидетельствует о более поздней стадии фибриллогенеза и оптимальном процессе ремоделирования внеклеточного матрикса.

Таблица | Table

Количество коллагена I типа и коллагена III типа в зоне имплантации синтетического и биологического материала в ранние сроки после операции (14 суток) | Type I and type III collagen in the area of synthetic and biological material implantation in early postoperative period (14 days)

Зона имплантации Implantation area		Коллаген I типа (M±SD, %) Type I collagen (M±SD, %)	Коллаген III типа (M±SD, %) Type III collagen (M±SD, %)	Соотношение Ratio
Кишечная стенка Intestinal wall	полипропиленовая сетка polypropylene mesh	50,5±1,4	38,2±2,2	1,3
	ксеноперикард xenopericardium	65,3±2,7	21,5±1,8	3,1
Апоневроз передней брюшной стенки Anterior abdominal wall aponeurosis	полипропиленовая сетка polypropylene mesh	56,3±3,1	33,8±1,6	1,6
	ксеноперикард xenopericardium	68,8±3,2	19,1±0,7	3,6

Различия между группами, достигшие статистической значимости ($p<0,05$) по результатам двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим пост-хок тестом Тьюки, а также подтвержденные непарным t-критерием Стьюдента для соответствующих парных сравнений | Differences between groups that reached statistical significance ($p<0.05$) according to Two-way ANOVA with subsequent Tukey's post-hoc test, also confirmed by unpaired Student's t-test for relevant pairwise comparisons

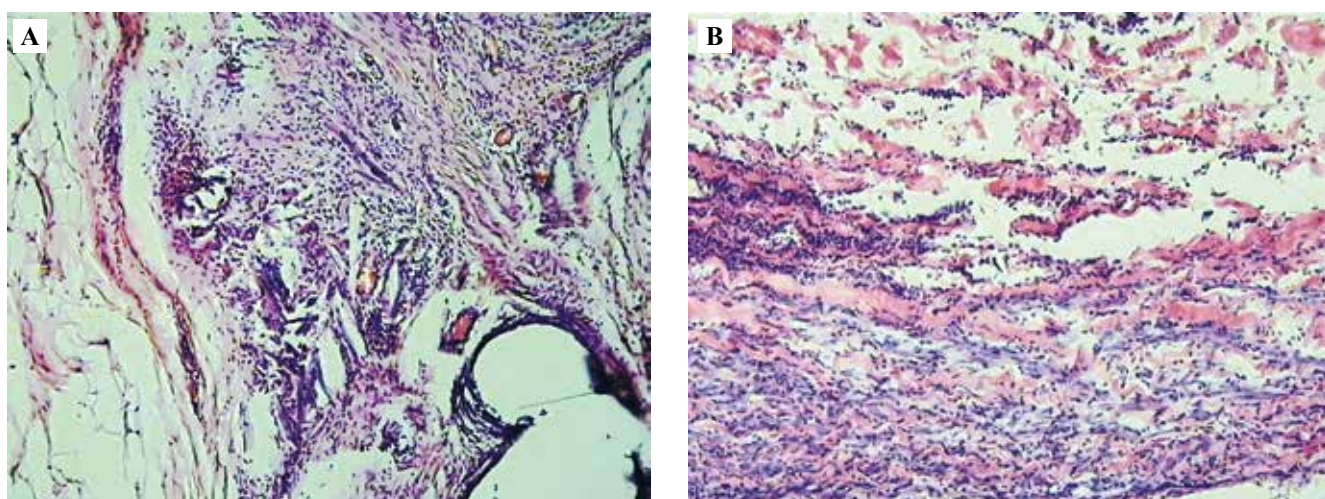


Рис. 2. Микроскопическая картина зоны имплантации синтетического и биологического материала в ранние сроки после операции.

А – зона имплантации полипропиленовой сетки в кишечную стенку. В – зона имплантации ксеноперикарда в кишечную стенку. Окраска гематоксилином и эозином, исследование в поляризованном свете, $\times 100$

Fig. 2. Microscopic appearance of the implantation zone of synthetic and biological materials in the early postoperative period. A – zone of polypropylene mesh implantation into the intestinal wall. B – zone of xenopericardium implantation into the intestinal wall. H&E stain, polarized light microscopy, $\times 100$

Аналогичная закономерность наблюдалась при имплантации ксеноперикардальной пластины в апоневроз передней брюшной стенки. К 14-м суткам формировалась трехмерная сетчатая структура, визуально отличающаяся большей плотностью по сравнению с зоной имплантации синтетического протеза (рис. 4 А, В).

Количественный анализ выявил достоверное преобладание коллагена I типа над коллагеном III типа

при использовании обоих типов имплантатов. Тем не менее установлены статистически значимые межгрупповые различия: в зоне имплантации полипропиленового сетчатого протеза содержание коллагена I типа составило 56,3%, тогда как при использовании ксеноперикарда данный показатель достигал 68,8% ($p<0,05$), что свидетельствует о более интенсивном синтезе зрелой формы коллагена в группе биологического имплантата.

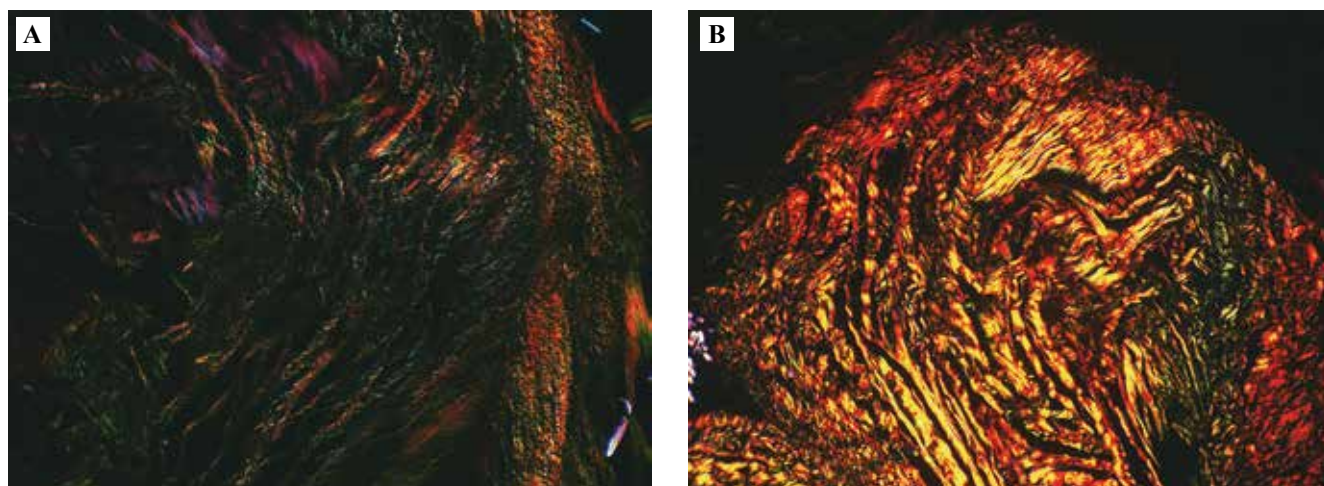


Рис. 3. Микроскопическая картина зоны имплантации синтетического и биологического материала в ранние сроки после операции.

А – большое количество коллагена III типа в зоне имплантации полипропиленовой сетки в кишечную стенку.

В – преобладание коллагена I типа в зоне имплантации ксеноперикарда в кишечную стенку. Окраска сириусом красным, исследование в поляризованном свете, $\times 100$

Fig. 3. Microscopic view of the implantation site of synthetic and biological materials in the early postoperative period.

A – abundant type III collagen in the area of polypropylene mesh implantation in the intestinal wall. B – predominance of type I collagen in the area of xenopericardium implantation in the intestinal wall. Sirius red staining, polarized light microscopy, $\times 100$

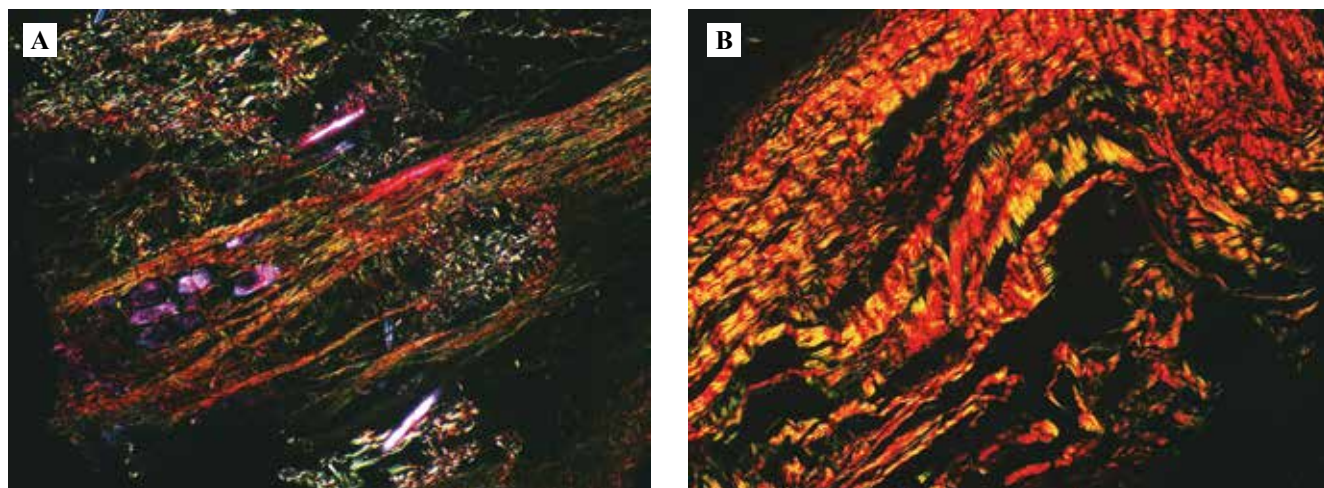


Рис. 4. Микроскопическая картина зоны имплантации синтетического и биологического материала в ранние сроки после операции.

А – большое количество коллагена III типа в зоне имплантации полипропиленовой сетки в апоневроз передней брюшной стенки. В – преобладание коллагена I типа в зоне имплантации ксеноперикарда в апоневроз передней брюшной стенки.

Окраска сириусом красным, исследование в поляризованном свете, $\times 100$

Fig. 4. Microscopic image of the implantation zone of synthetic and biological material in the early postoperative period.

A – a large amount of type III collagen in the implantation zone of a polypropylene mesh in the aponeurosis of the anterior abdominal wall. B – predominance of type I collagen in the implantation zone of xenopericardium in the aponeurosis of the anterior abdominal wall. Sirius red staining, polarized light microscopy, $\times 100$

Количественный анализ также выявил статистически значимое повышение общего содержания коллагена в апоневрозе по сравнению с кишечной стенкой.

При этом статистически значимые различия в содержании коллагена III типа между кишечной стенкой (21,5%) и апоневрозом (19,1%) на фоне имплантации ксе-

ноперикарда не установлены. Полученное соотношение коллагена I/III типа (3,6) не имело значимых отличий от аналогичного показателя в кишечной стенке, что в обоих случаях свидетельствует о выраженном преобладании зрелого коллагена I типа и соответствует более поздней стадии ремоделирования внеклеточного матрикса (рис. 5).

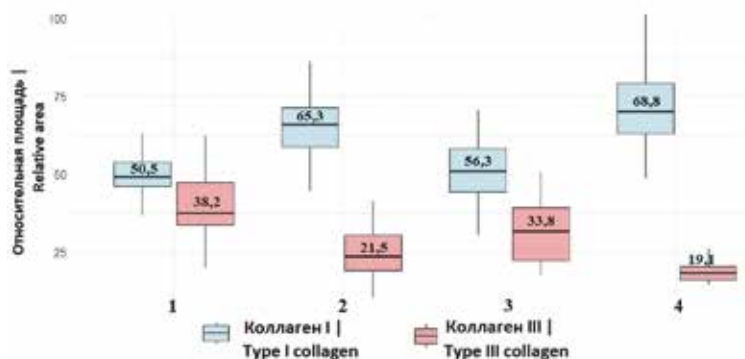


Рис. 5. Относительная площадь коллагена разного типа в зоне имплантации синтетического и биологического протеза в ранние сроки после операции.

1. Кишечная стенка + полипропиленовая сетка.
2. Кишечная стенка + ксеноперикард.
3. Апоневроз передней брюшной стенки + полипропиленовая сетка.
4. Апоневроз передней брюшной стенки + ксеноперикард

Fig. 5. Ratio of different collagen types in the area of synthetic and biological prosthesis implantation in the early postoperative period.

1. Intestinal wall + polypropylene mesh.
2. Intestinal wall + xenopericardium.
3. Anterior abdominal wall aponeurosis + polypropylene mesh.
4. Anterior abdominal wall aponeurosis + xenopericardium

Обсуждение

На основании проведенного комплексного морфологического и количественного анализа можно сделать заключение, что характер репаративного процесса при использовании разных имплантатов имеет фундаментальные расхождения. Установлены статистически значимое преобладание зрелого коллагена I типа и более высокое соотношение коллагена I/III ($\approx 3,6$) при использовании ксеноперикардимального имплантата по сравнению с полипропиленовой сеткой (1,3–1,6) уже на 14-е сутки.

Имплантация полипропиленового сетчатого протеза сопровождается формированием соединительной ткани с признаками замедленного созревания, что проявляется в виде крупноячеистой структуры с отсутствием плотной интеграции между имплантатом и вновь образованным внеклеточным матриксом, а также незначительным преобладанием коллагена I типа над коллагеном III типа (соотношение 1,3–1,6). Эти показатели характерны для начальных стадий ремоделирования внеклеточного матрикса. Полученные данные согласуются с работами, указывающими на преимущества биodeградируемых матриц в управлении репарацией [16, 17]. Естественный внеклеточный матрикс ксеноперикарда в отличие от инертного полипропилена не только выполняет механическую функцию, но и обеспечивает биологически активный каркас. Содержащиеся в нем структурные белки и сохраненная трехмерная архитектура могут способствовать адгезии, миграции и дифференцировке фибробластов реципиента, направляя их в сторону продукции зрелого коллагена I типа [18]. Это объясняет наблюдаемые нами прямую интеграцию имплантата с тканями хозяина и ускоренное ремоделирование.

В то же время формирование крупноячеистой, рыхлой соединительной ткани вокруг полипропиленовой сетки с низким соотношением коллагена I/III типа характерно для хронического воспалительного ответа на инородное тело и замедленного ремоделирования [19]. Подобная ткань более склонна к фиброзу, что в долгосрочной перспективе может быть связано с такими осложнениями как хроническая боль, контрактура или неоптимальная прочность рубца.

Выявленные различия имеют прямое клиническое значение. Более быстрое формирование зрелого, прочного рубца при использовании ксеноперикарда может означать раннюю восстановительную нагрузку и снижение риска рецидива в герниопластике [20]. В реконструкции кишечной стенки лучшая интеграция и менее выраженный фиброз могут минимизировать риск спаячной болезни [21]. Таким образом, выбор имплантата должен определяться не только его прочностью, но и способностью индуцировать физиологический репаративный процесс.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о выраженных преимуществах биологического имплантата в отношении стимуляции физиологического ремоделирования внеклеточного матрикса, что проявляется в ускоренном созревании соединительной ткани и формировании более зрелого рубца уже к 14-м суткам послеоперационного периода. Выявленные закономерности важны для обоснования выбора имплантационного материала в зависимости от клинических задач и требуемой скорости репаративного процесса.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – М.Г. Федорова.
Сбор и обработка материала – Д.В. Никишин, М.Г. Федорова.
Написание текста – Е.В. Комарова.
Редактирование – О.В. Калмин, М.Г. Федорова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – M.G. Fedorova.
Collected the data and performed the analysis – D.V. Nikishin,
M.G. Fedorova.
Wrote the paper – E.V. Komarova.
Edited the manuscript – O.V. Kalmin, M.G. Fedorova.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Singer AJ, Clark RA.* Cutaneous wound healing. *N Engl J Med.* 1999;341(10):738–46. DOI: 10.1056/NEJM199909023411006.
2. *Reinke JM, Sorg H.* Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49(1):35–43. DOI: 10.1159/000339613.
3. *Border WA, Noble NA.* Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1286–92. DOI: 10.1056/NEJM199411103311907.
4. *Visse R, Nagase H.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92(8):827–39. DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D.
5. *Andrews JP, Marttala J, Macarak E, Rosenbloom J, Uitto J.* Keloids: the paradigm of skin fibrosis – pathomechanisms and treatment. *Matrix Biol.* 2016;51:37–46. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.01.013.
6. *Wynn TA.* Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008;214(2):199–210. DOI: 10.1002/path.2277.
7. *van der Slot AJ, Zuurmond AM, Bardoel AF, Wijmenga C, Puijck HE, Sillence DO et al.* Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis. *J Biol Chem.* 2003;278(42):40967–72. DOI: 10.1074/jbc.M307380200.
8. *Frangogiannis NG.* The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest.* 2017;127(5):1600–12. DOI: 10.1172/JCI87491.
9. Е.В. Бурцева, П.Ю. Бурцев, Т.Т. Галаева, М.А. Северьянова, В.К. Фуки. Способ подготовки биоткани для ксенопротезирования. Патент Российской Федерации 2151505 С1. Заявитель и патентообладатель ЗАО «Медикон ЛТД» – № 99116060/14. Заявлено 29.07.1999; опубликовано 27.06.2000.
E.V. Burtseva, P.Yu. Burtsev, T.T. Galaeva, M.A. Severyanova, V.K. Fuki. Method for preparing biological tissue for xenoprosthesis. Patent No. 2151505 C1 Russian Federation. Applicant and patent holder is CJSC “Medikon LTD” – No. 99116060/14. Application 29.07.1999. publ. 27.06. 2000.
10. *Lattouf R, Younes R, Lutomski D, Naaman N, Godeau G, Senni K et al.* Picrosirius red staining: a useful tool to appraise collagen networks in normal and pathological tissues. *J Histochem Cytochem.* 2014;62(10):751–8. DOI: 10.1369/0022155414545787.
11. *Raj Y, Sekhar MS, Shylaja S, Bhavani SN, Ramanand OV, Patha S et al.* Evaluation of the nature of collagen fibers in KCOT, dentigerous cyst and ameloblastoma using Picrosirius red stain – a comparative study. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):ZC01–4. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14154.6708.
12. *Thete SG, Deshmukh A, Yadav R, Umbare D, Shinde KN, Kandalkar S.* A comparative evaluation of collagen in ameloblastoma and oral squamous cell carcinoma using picrosirius red staining with polarizing microscopy and CD44v6 immunoreactivity. *J Pharm Bioallied Sci.* 2023;15(Suppl 2):S952–5. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_269_23.
13. *Varsha B, Gharat AL, Nagamalani B, Jyothsna M, Mothkur ST, Swaminathan U.* Evaluation and comparison of expression of p63 in odontogenic keratocyst, solid ameloblastoma and unicystic ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014;18(2):223–8. DOI: 10.4103/0973-029X.140755.
14. *Amaral FR, Mateus GC, Bonisson LA, de Andrade BA, Mesquita RA, Horta MC et al.* Cell proliferation and apoptosis in ameloblastomas and keratocystic odontogenic tumors. *Braz Dent J.* 2012;23(2):91–6. DOI: 10.1590/s0103-64402012000200001.
15. *Nayak VN, Donoghue M, Basandi PS, Selvamani M.* Comparative evaluation of collagen fibers in odontogenic keratocyst and unicystic ameloblastoma. *World Journal of Dentistry.* 2011;2(2):125–7. DOI: 10.5005/jp-journals-10015-1068.
16. Шевлюк Н.Н., Гатиатуллин И.З., Стадников А.А. Особенности репаративных гистогенезов при использовании биопластических материалов. Журнал анатомии и гистопатологии. 2020;9(1):86–93. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-86-93.
Shevlyuk NN, Gatiatullin IZ, Stadnikov AA. Features of reparative histogenesis in bioplastic material application. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2020;9(1):86–93 (In Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-86-93.
17. Мухамадияров Р.А., Мильто И.В., Кошелев В.А., Ляпин А.А., Стасев А.Н., Кутихин А.Г. Ультроструктурный анализ ксеноперикардальной заплаты «КемПериплас-Нео» через 15 лет после трансаннулярной пластики правого желудочка при врожденном пороке сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3):163–179. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-163-179.
Mukhamaditarov RA, Milto IV, Koshelev VA, Lyapin AA, Stasev AN, Kutikhin AG. Ultrastructural analysis of “KemPeriplas-Neo” xenopericardial patch after transannular patch repair of right ventricular outflow tract in patient with pulmonary atresia: 15 years of follow-up. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2025;14(3):163–79 (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-163-179.
18. *To WS, Midwood KS.* Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011;4:21. DOI: 10.1186/1755-1536-4-21.
19. *Klinge U, Klosterhalfen B, Birkenhauer V, Junge K, Conze J, Schumpelick V.* Impact of polymer pore size on the interface scar formation in a rat model. *J Surg Res.* 2002;103(2):208–14. DOI: 10.1006/jsre.2002.6358.

20. *Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Agren MS, Jorgensen LN.* Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg.* 2011;92(8):210–9. DOI: 10.1002/bjs.7339.
21. *Deeken CR, Lake SP.* Mechanical properties of the abdominal wall and biomaterials utilized for hernia repair. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2017;74:411–27. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.05.008.

Информация об авторах

Мария Геннадьевна Федорова – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой морфологии ПГУ МИ.
 Олег Витальевич Калмин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека ПГУ МИ.
 Екатерина Валентиновна Комарова – кандидат биологических наук, доцент кафедры морфологии ПГУ МИ.
 Дмитрий Викторович Никишин – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель генерального директора по научным исследованиям и разработкам ООО «АПТОС».

Author information

Mariya G. Fedorova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Morphology, Penza State University, Medical Institute.
<https://orcid.org/0000-0003-4177-8460>
 Oleg V. Kalmin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Penza State University, Medical Institute.
<https://orcid.org/0000-0002-4084-967X>
 Ekaterina V. Komarova – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Morphology, Penza State University, Medical Institute.
<https://orcid.org/0000-0002-1333-0151>
 Dmitriy V. Nikishin – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy General Director for Research and Development, LLC “APTOS”.
<https://orcid.org/0000-0002-0959-252X>

Неалкогольная жировая болезнь печени у беременных крыс и потенциал ее терапии низкомолекулярными сахарами

Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, Е.В. Мозговая, М.А. Крышня,
А.А. Блаженко, Ю.П. Милютин, О.Н. Беспалова

ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Введение. В настоящее время отсутствует стандартизированное лечение неалкогольной жировой болезни печени у беременных, несмотря на ее распространенность, высокую вероятность развития акушерских и перинатальных осложнений. Цель данного исследования заключалась в изучении морфологических изменений печени у беременных самок крыс в экспериментальной модели неалкогольной жировой болезни для оценки эффективности терапии данного заболевания препаратом низкомолекулярных сахаров.

Материалы и методы. В работу были включены 25 самок крыс Вистар, у 19 из которых моделировали неалкогольную жировую болезнь печени с использованием высококалорийной диеты. Животных разделили на четыре группы: небеременные без неалкогольной жировой болезни печени (n=6), небеременные с неалкогольной жировой болезнью печени (n=7), беременные с неалкогольной жировой болезнью печени без терапии (n=6) и беременные с неалкогольной жировой болезнью печени с терапией (n=6). После выведения животных из опыта проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Результаты. В экспериментальной модели неалкогольной жировой болезни печени у самок крыс с помощью высококалорийной диеты выявлены изменения структуры печени (выраженная вакуольная дистрофия и сосудистые нарушения). Лечение препаратом низкомолекулярных сахаров способствовало частичному восстановлению балочного строения и снижению дистрофических изменений в печени. Иммуногистохимическим методом верифицировано повышение уровней реакции на металлопротеиназу-2 и количества макрофагов в печени самок крыс с неалкогольной жировой болезнью печени, что свидетельствует о воспалении и тенденции к формированию фиброза при прогрессировании патологии. В группе с терапией выявлено снижение реактивности данных маркеров, что указывает на восстановление функции печени.

Заключение. Результаты исследования подчеркивают важность оценки состояния печени и возможных метаболических нарушений при беременности, а также необходимость дальнейших исследований для разработки эффективных методов лечения неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, высококалорийная диета, препарат низкомолекулярных сахаров, гистология, иммуногистохимия

Для корреспонденции: Татьяна Георгиевна Траль. E-mail: ttg.tral@yandex.ru

Для цитирования: Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Мозговая Е.В., Крышня М.А., Блаженко А.А., Милютин Ю.П., Беспалова О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени у беременных крыс и потенциал ее терапии низкомолекулярными сахарами. Клини. эксп. морфология. 2026;15(2):62–71. DOI: 10.31088/SEM2026.15.2.62-71.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования «Медико-биологические матрицы здорового материнства и антенатального программирования плода» (№ FGWN-2025-0005) по государственному заданию Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Статья поступила 12.12.2025. Получена после рецензирования 18.12.2025. Принята в печать 16.02.2026.

Non-alcoholic fatty liver disease in pregnant rats and the therapeutic potential of low-molecular-weight sugars

G.Kh. Tolibova, T.G. Tral, E.V. Mozgovaya, M.A. Kryshnia, A.A. Blazhenko, Yu.P. Milyutina, O.N. Bespalova

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Introduction. There is no yet standardized treatment for non-alcoholic fatty liver disease in pregnant women, despite the prevalence of the disease and high likelihood of obstetric and perinatal complications.

The paper aimed to study morphological changes in the liver of pregnant female rats in an experimental model of non-alcoholic fatty liver disease to evaluate the efficacy of low-molecular-weight sugar therapy.

Materials and methods. Non-alcoholic fatty liver disease was induced in 25 female Wistar rats by a high-calorie diet. The subjects were divided into 4 groups: group 1, non-pregnant rats without the disease (n=6); group 2, non-pregnant rats with the disease (n=7); group 3, pregnant rats with the disease without therapy (n=6); and group 4, pregnant rats with the disease receiving therapy (n=6). After removing the animals from the experiment, histological and immunohistochemical studies were performed.

Results. A high-calorie diet induced pronounced vacuolar dystrophy and vascular disturbances in the liver. Treatment with low-molecular-weight sugars partially restored liver architecture and reduced dystrophic changes. Immunohistochemistry revealed increased expression of metalloproteinase-2 and number of macrophages in groups 2 and 3, indicating inflammation and a tendency toward fibrosis progression. In group 4, expression of these markers decreased, suggesting restoration of liver function.

Conclusion. The results highlight the importance of assessing liver function and potential metabolic disturbances during pregnancy and support further research to develop effective treatments for non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, high-calorie diet, low-molecular-weight sugar preparation, histology, immunohistochemistry

Corresponding author: Tatyana G. Tral. E-mail: ttg.tral@yandex.ru

For citation: Tolibova G.Kh., Tral T.G., Mozgovaya E.V., Kryshnia M.A., Blazhenko A.A., Milyutina Yu.P., Bespalova O.N. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnant rats and the therapeutic potential of low-molecular-weight sugars. Clin. exp. morphology. 2026;15(2)62–71 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.62-71.

Funding. The study was carried out within the framework of the Fundamental Scientific Research “Medical and Biological Matrices of Healthy Motherhood and Antenatal Programming of the Fetus” (No. FGWN-2025-0005) under the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Received 12.12.2025. **Received in revised form** 18.12.2025. **Accepted** 16.02.2026.

Введение

В организме беременных женщин происходят глубокие анатомические, физиологические и эндокринные изменения, нацеленные на адаптацию к повышенным физическим и метаболическим потребностям развития плода, а неблагоприятное воздействие внешних и внутриутробных факторов может привести к акушерским и перинатальным осложнениям [1].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной патологией печени и остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, от которой, по оценкам, страдает 25% населения мира и 7,6% детей [2, 3]. Исследования в экспериментах показали, что воздействие высокожировой и высококалорийной диеты на мать приводит к НАЖБП у мышей-потомков во взрослом возрасте и сохраняется в течение трех поколений [4, 5]. Тем не менее механизмы, лежащие в основе этого явления, и эффективные методы лечения остаются до сих пор окончательно не ясными [1, 6, 7].

Несмотря на открытия в механизмах формирования НАЖБП, существующие лекарственные препараты, используемые для ее лечения, ограничены. За последние десятилетия проведено много научных работ, посвященных НАЖБП. К сожалению, исследования заболевания у беременных представлены в основном на животных моделях и зачастую достижимы только с помощью модификации их питания. Ввиду этого не-

обходимо изучение и внедрение терапии, воздействующей на основные звенья патогенеза НАЖБП, особенно у беременных женщин [8].

Важнейшую роль в патогенезе НАЖБП отводят накоплению жира в печени, резистентности к инсулину, метаболическому синдрому, а также генетическим факторам и формированию воспаления как в самом органе, так и системно [3, 6].

Постоянство гомеостаза и полноценная функция печени осуществляются путем балансирования компонентов внеклеточного матрикса – коллагена, эластина, протеогликанов, гликопротеинов, обеспечивающих структурные характеристики печени, и взаимодействием их с факторами роста, цитокинами, для дифференцировки и пролиферации клеток [9]. Любое патологическое влияние на орган приводит к активации макрофагов печени с высвобождением активных форм кислорода с последующим некрозом, апоптозом гепатоцитов и избыточным синтезом провоспалительных и профиброгенных факторов, которые нарушают гистеоархитектонику и функцию печени [9, 10].

Популяция макрофагов печени, обладающая онтогенетической и функциональной гетерогенностью, является основным регулятором гомеостаза при повреждении органа, обеспечивая ответную реакцию в виде первичного повреждения, а затем дальнейшего восстановления. При нормальном гистологическом строении печени популяция макрофагов представле-

на в основном клетками Купфера, расположенными преимущественно в перипортальной области вдоль синусоидных капилляров [11, 12].

Именно макрофагам печени, в том числе клеткам Купфера, и их взаимодействию с компонентами внеклеточного матрикса отводится основная роль процесса фиброгенеза путем регуляции синтеза коллагена и пролиферации фибробластов, а также выработки профибротических факторов роста [13]. Регуляция избыточного синтеза и деградации коллагена в печени обеспечивается в том числе матриксными металлопротеиназами, активность которых может быть разнонаправленной на течение фиброза или фибролиза через индукцию воспалительных цитокинов, факторов роста, молекул адгезии и активных форм кислорода, что может способствовать как прогрессированию, так и регрессу структурных изменений печени [8, 14, 15].

Цель данного исследования заключалась в изучении морфологических изменений печени беременных самок крыс в экспериментальной модели НАЖБП для оценки эффективности терапии данного заболевания препаратом низкомолекулярных сахаров.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 25 самках крыс породы Вистар массой 250–300 граммов, полученных из питомника лабораторных животных ООО «СМК Стелар» (Владимир). Модель НАЖБП создали посредством высококалорийной диеты (потребляли по 116 ккал/сут) в течение 35 дней в условиях вивария НИИ АГиР им. Д.О. Отта, основываясь на принципах гуманного обращения с животными, регламентированных приказом Минздрава России № 708н от 23.08.2010 «О правилах лабораторной практики». Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ АГиР им. Д.О. Отта (протокол № 171 от 20.11.2023).

Все крысы прошли 14-дневный карантин. Содержание самок с самцами проводили в одно и то же время дня двукратно в течение часа. Далее проведение ограничения выборок, животные были распределены на четыре группы: группа 1 – небеременные без НАЖБП (n=6), группа 2 – небеременные с НАЖБП (n=7), группа 3 – беременные с НАЖБП без терапии (n=6) и группа 4 – беременные с терапией препаратом низкомолекулярных сахаров (n=6), который вводили по 12 мг внутривенно с 16-го по 20-й день гестации (n=6).

Эксперимент для групп 1 и 2 завершали на 35-й день путем декапитации животных. Группы 3 и 4 были выведены из опыта на следующий день после родов, после чего в условиях операционной проводили изъятие фрагментов органов для гистологического и иммуногистохимического исследований.

В качестве терапии НАЖБП при беременности использовался препарат гептронг (регистрационный но-

мер ЛСР-002808/10 от 02.04.10), который представляет собой раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из меда (Н-пентоза, глюкоза, сахароза, манноза, галактоза, фруктоза, лактоза).

Фрагменты печени фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН 7,2) в течение 24 часов. Гистологическую проводку тканей осуществляли с помощью процессора для вакуумной инфильтрации Histo-Tek VP1 (Sakura, Япония), парафиновые блоки формировали на приборе модульной системы заливки TES99 (Mediate, Германия). Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм на микротоме Rotary 3002 (PFM, Германия). Для обзорного окрашивания использовали гематоксилин и эозин. При световой микроскопии оценивали гистологическое строение гепатоцитов, центральных вен, синусоидных капилляров, печеночной триады, печеночных макрофагов. Для проведения иммуногистохимического исследования использовали стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературная обработка ткани) в 0,01 М цитратном буфере с рН 6,0 с антителами к матриксной металлопротеиназе ММП-2 (кроличьи антитела, клон ab37150, Abcam, Великобритания, 1:1000) и макрофагам CD68+ (мышинные антитела, клон PG-M1, Dako, Дания, 1:150).

Количественную оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили на 480 микрофотографиях, полученных с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Olympus BX43 (Olympus, Япония) и программного обеспечения VideoZavr (ООО «Вирибус», Россия). Фотосъемку производили при $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$), в режиме Photo, графический формат изображения JPEG (normal). Долю занимаемой реакцией изучаемого маркера рассчитывали с помощью программы «ВидеоТест-Морфология 5.2» (ООО «ВидеоТест», Россия). В 10 полях зрения каждого среза оценивали следующие показатели:

- относительная площадь реакции по формуле:

$$S(\%) = \frac{S_{\text{позитив}}}{S_{\text{общая}}} \times 100,$$

- оптическая плотность реакции, вычисленная автоматически по закону Бугера–Ламберта–Бера, далее подсчитывали средние величины исследуемых показателей.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSSV.23.0 (IBM, США) и STATISTICA.6.0 (Statsoft, США). Данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка, для оценки однородности дисперсий использовали тест Левена. Для оценки результатов, полученных иммуногистохимическим методом, использовали непараметрический критерий Крускала–Уоллиса,

применяя апостериорный тест Данна. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Результаты на рисунках, выполненных с использованием программы GraphPadPrism 8 (GraphPad Software, США), представлены как медиана, квартили, минимальное и максимальное значение.

Результаты

При макроскопической оценке печень у самок крыс с НАЖБП, вызванной высококалорийной диетой, была желтовато-коричневого цвета на поверхности и в разрезе, капсула печени имела тусклый вид у животных всех групп.

Гистологическая структура печени у небеременных крыс группы 1 характеризовалась балочным строением в 67% случаев; в двух случаях обнаружены дистрофические изменения гепатоцитов: пикнотическое ядро и зернистая эозинофильная цитоплазма (рис. 1 А). Патологические изменения центральных вен не выявлены, отмечалось их неравномерное кровенаполнение. Синусоидные капилляры очагово эктазированы. Со стороны печеночной триады установлена слабо выраженная или умеренно выраженная эктазия вены в двух случаях. Присутствуют единичные печеночные макрофаги (клетки Купфера).

В группе 2 балочное строение печени сохранено во всех образцах. Однако во всех фрагментах присутствует вакуольная дистрофия гепатоцитов с преобладанием мелко- и средневакуольных изменений в большинстве случаев, только в одном отмечается полиморфная картина с наличием очагов мелко- и крупноочаговой вакуольной дистрофии (рис. 1 В). Все очаги дистрофии гепатоцитов локализовались вокруг печеночных триад. В половине наблюдений центральные вены печени умеренно эктазированы. Во всех образцах отмечаются увеличение количества макрофагов печени, очаговая эктазия синусоидных капилляров.

В группе 3 вакуольная дистрофия гепатоцитов (средне- и крупновакуольная) была выявлена в пяти случаях (83%) и имела диффузное (два случая) и очаговое (три случая) распределение (рис. 1 С). Балочное строение печени сохранено в двух случаях исследуемого материала (33%) как в периферических, так и в периферических отделах долек. В трети наблюдений балочное строение печени не дифференцировалось.

В большинстве случаев (пять) выявлена очаговая умеренно выраженная эктазия центральных вен с неравномерным кровенаполнением. Во всех случаях обнаружена диффузная эктазия синусоидных капилляров с относительным малокровием. Исследование печеночной триады установило умеренную (два случая) и выраженную (один случай) эктазию вены без патологических изменений со стороны артерий и желчного протока (рис. 1 D). Во всех исследованных образцах отмечалось увеличение количества звездчатых макрофагов.

В группе 4 преобладало четко визуализируемое балочное строение (четыре случая) с очаговой слабо выраженной эктазией синусоидных капилляров (рис. 2 А).

Вакуольная дистрофия присутствовала в пяти исследованных образцах печени и характеризовалась полиморфностью строения с наличием мелко-, средне- и крупновакуольной дистрофии (рис. 2 В). Центральные вены и вены печеночной триады характеризовались умеренно выраженной эктазией в двух и четырех случаях, соответственно. Во всех исследованных образцах отмечено небольшое количество звездчатых макрофагов.

Таким образом, результаты гистологического исследования печени самок крыс показали, что при беременности, неотягощенной НАЖБП, с небольшой частотой выявляются дистрофические изменения гепатоцитов и изменения со стороны вены печеночной триады, что свидетельствует о повышенной нагрузке на печень с преобладанием дистрофических процессов и нарушении оттока крови из органа. При наличии НАЖБП у небеременных крыс сохранена структурная характеристика печеночных балок на фоне преобладающей мелко- и средневакуольной дистрофии гепатоцитов с локализацией вокруг печеночных триад и изменением просвета центральных вен и вен печеночной триады в половине образцов, что указывает на более глубокие дистрофические и метаболические нарушения со стороны гепатоцитов и сосудистого компонента. У беременных крыс с НАЖБП наблюдалось прогрессирование признаков стеатоза: балочное строение печени было сохранено только у 33% животных, в остальных случаях отмечались нечеткость строения или полное отсутствие дифференцировки. Вакуольная дистрофия гепатоцитов была преобладающей с диффузным и очаговым распределением и характеризовалась средне- и крупновакуольной структурой. Сосудистые нарушения больше выражены со стороны центральной вены, в вене печеночной триады изменения отмечены в половине случаев. У беременных крыс с НАЖБП, получавших лечение препаратом низкомолекулярных сахаров, преобладало четко визуализируемое балочное строение (67%). Тем не менее в большинстве наблюдений еще сохранялась вакуольная дистрофия гепатоцитов, однако в отличие от группы 3 с преобладанием мелко- и средневакуольных изменений с сохранением сосудистых нарушений центральных вен и вены печеночной триады.

Результаты иммуногистохимического исследования показали, что реактивность ММП-2 в печени у небеременных самок с НАЖБП (группа 2) статистически значимо выше по сравнению с группой беременных без патологии ($p < 0,001$) и по сравнению с группой на фоне терапии гептронгом ($p < 0,05$).

При сравнении группы 2 с группой 3 статистически значимое отличие не верифицировано. При сравнении реакции на данный маркер у беременных с НАЖБП от-

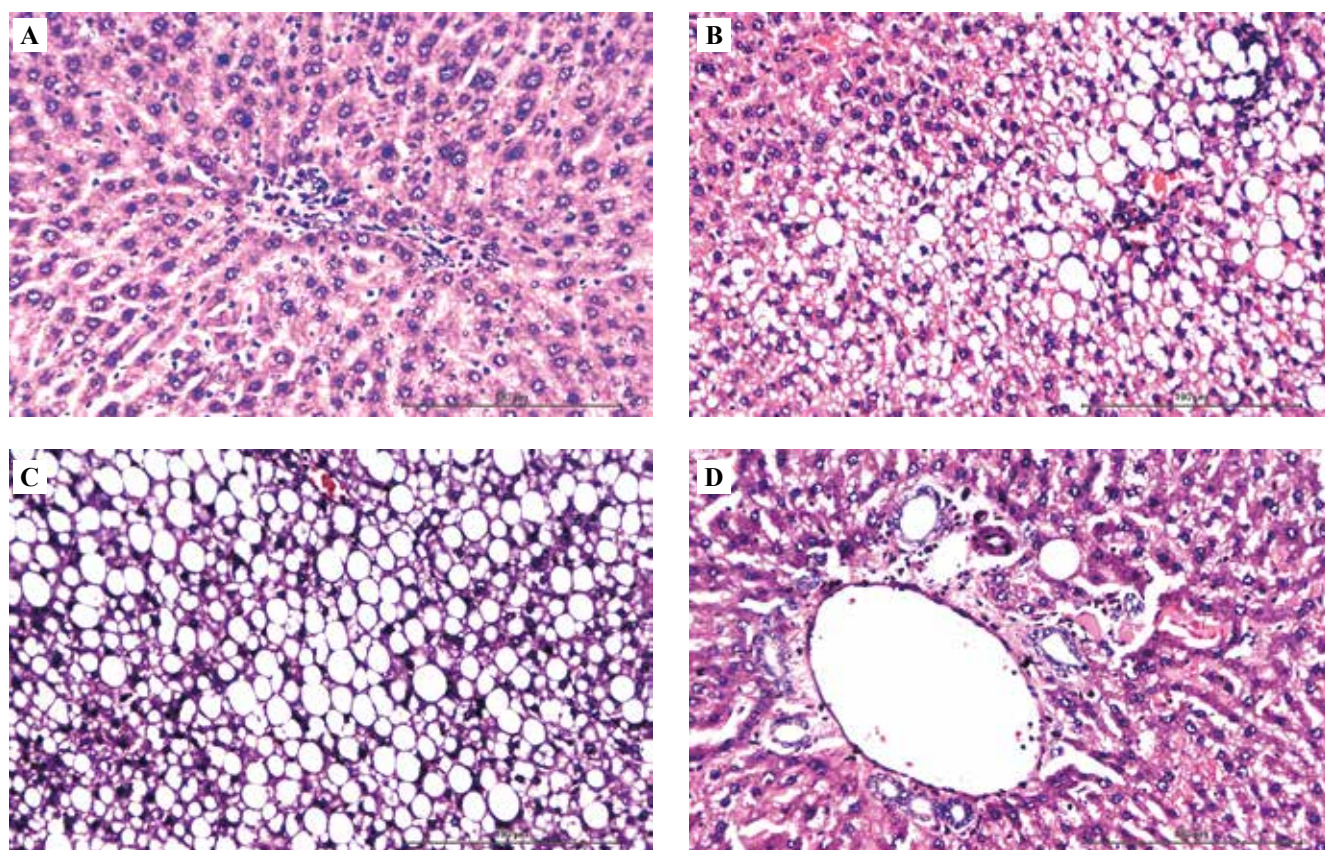


Рис. 1. Гистологическое строение печени в исследованных группах.

А – балочное строение сохранено в группе без патологии. В – мелко- и средневакуолярная дистрофия гепатоцитов в группе небеременных самок с НАЖБП. С – средне- и крупновакуолярная дистрофия гепатоцитов в группе беременных самок с НАЖБП. Д – балочное строение сохранено, эктазия и малокровие вены печеночной триады в группе беременных самок с НАЖБП. Окраска гематоксилином и эозином. А, В, D – $\times 200$, С – $\times 100$

Fig. 1. Histological structure of the liver.

А – the beam structure was preserved in the group without pathology. В – small- and medium-vacuolar dystrophy of hepatocytes in the group of non-pregnant females with non-alcoholic fatty liver disease. С – medium- and large-tumor dystrophy of hepatocytes in the group of pregnant females with non-alcoholic fatty liver disease. D – girder structure preserved, ectasia and anemia of the hepatic triad vein in the group of pregnant females with non-alcoholic fatty liver disease. H&E stain. А, В, D – $\times 200$, С – $\times 100$

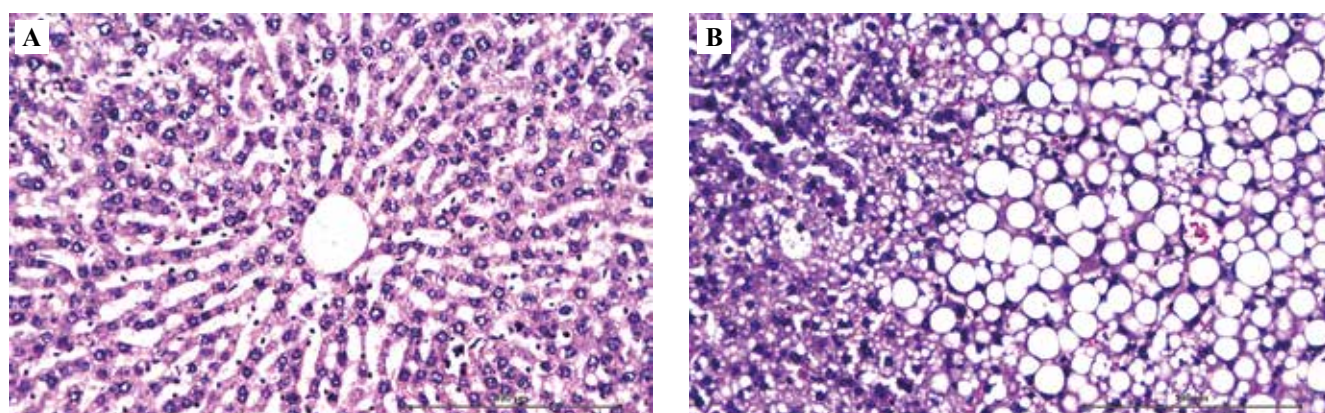


Рис. 2. Гистологическое строение печени в группе беременных с НАЖБП и терапией.

А – балочное строение сохранено. В – очаги крупновакуолярной дистрофии гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 2. Histological structure of the liver in the group of pregnant rats with non-alcoholic fatty liver disease receiving therapy.

А – the beam structure is preserved. В – foci of large-scale dystrophy of hepatocytes. H&E stain, $\times 200$

мечается статистически значимое повышение по сравнению с беременными без патологии ($p<0,05$) и по сравнению с группой на фоне терапии гептронгом ($p<0,05$). Результаты исследования представлены на рисунке 3А.

При оценке оптической плотности реакции на ММР-2 в печени верифицировано статистически значимое повышение оптической плотности в группах 2 и 3 по сравнению с группой небеременных самок без патологии печени (группа 1) и группой 4 на фоне терапии ($p<0,05$). Статистически значимого отличия при сравнении показателя в группах 2 и 3 нет (рис. 3 В).

Результаты исследования показали, что количество CD68+ клеток статистически значимо увеличилось в группе с НАЖБП по сравнению с группой беременных самок крыс без патологии и при терапии гептронгом ($p<0,05$). При сравнении группы небеременных

крыс с НАЖБП и беременных с НАЖБП статистически значимое отличие не отмечалось. Данные представлены на рисунке 4.

Результаты иммуногистохимического исследования маркеров (CD68+ и ММР-2) представлены на рисунке 5.

Обсуждение

Современные изменения образа жизни способствуют развитию и увеличению распространенности многих хронических метаболических заболеваний, включая НАЖБП и ожирение [16, 17].

Результаты исследования показали значимые структурные и функциональные изменения печени на клеточном и молекулярном уровне как до, так и во время беременности. При НАЖБП происходит на-

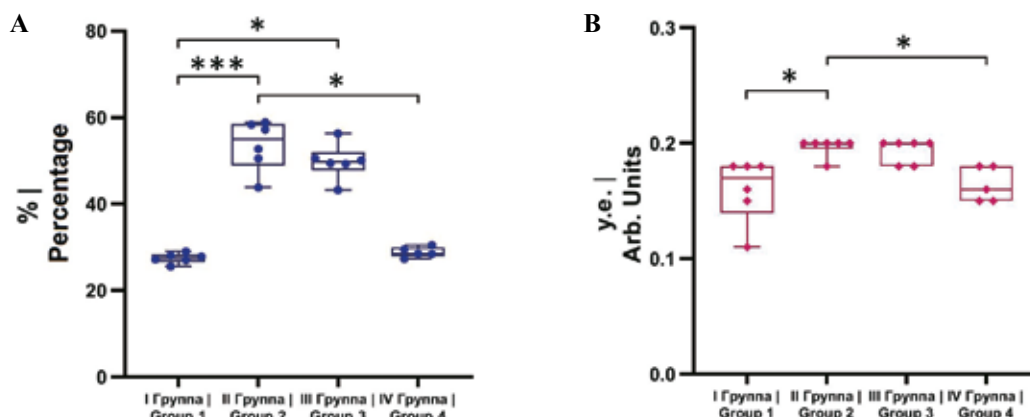


Рис. 3. Реакция на ММР-2 в печени исследуемых групп.

А – площадь реакции; В – оптическая плотность реакции.

* $p<0,05$, *** $p<0,001$

Fig. 3. MMP-2 reaction in the liver.

А – the area of the reaction; В – the optical density of the reaction.

* $p<0,05$, *** $p<0,001$

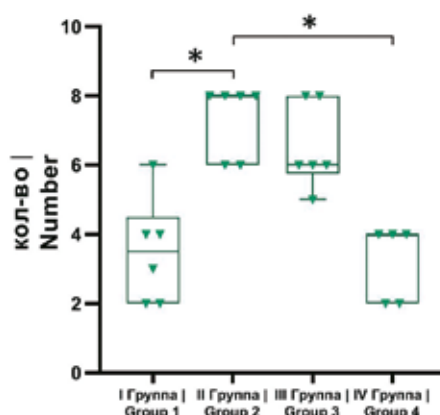


Рис. 4. Количество CD68+ в печени.

* $p<0,05$

Fig. 4. The number of CD68+ in the liver.

* $p<0,05$

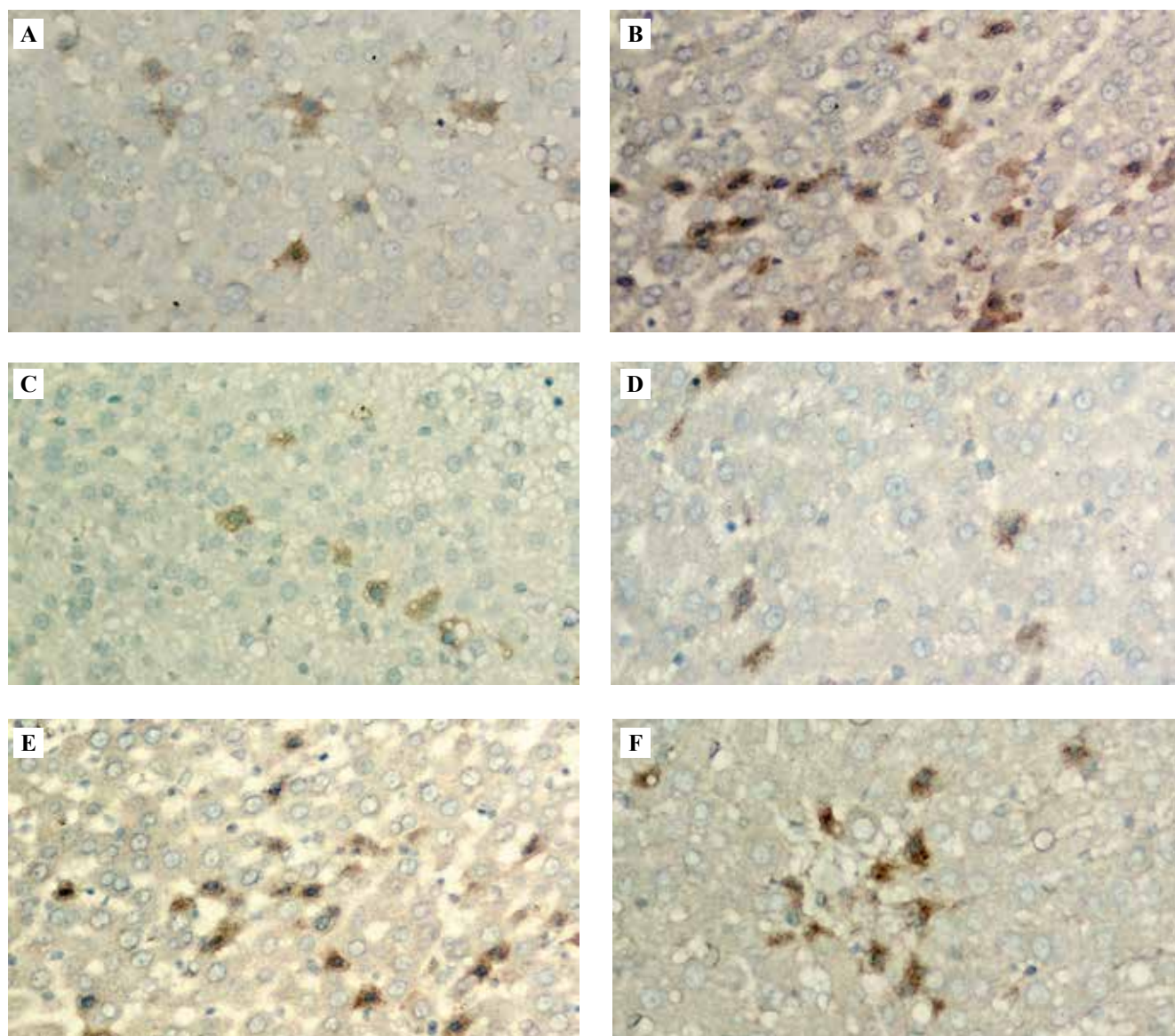


Рис. 5. Реакции на CD68+ и металлопротеиназы 2 в группах.

А – CD68+ в контрольной группе. В – CD68+ в группе беременных самок с НАЖБП. С – CD68+ в группе с НАЖБП и терапией. D – металлопротеиназа 2 в контрольной группе. E – металлопротеиназа 2 в группе самок с НАЖБП.

F – металлопротеиназа 2 в группе самок с НАЖБП и терапией. Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$

Fig. 5. Reaction of CD68+ and metalloproteinase 2 by groups.

A – CD68+ in the group without pathology. B – CD68+ in the group of pregnant females with non-alcoholic fatty liver disease.

C – CD68+ in the group with non-alcoholic fatty liver disease and with therapy. D – metalloproteinase 2 in the group without

pathology. E – metalloproteinase 2 in the group of pregnant females with non-alcoholic fatty liver disease. F – metalloproteinase 2 in a group of pregnant females with non-alcoholic fatty liver disease and therapy. Immunohistochemistry, $\times 400$

рушение функции печени, а увеличение экспрессии ММП-2 указывает на более тяжелое течение патологии, поскольку ММП-2 в печени активирует начальное воспаление и способствует усилению формирования волокнистой соединительной ткани в экстрацеллюлярном матриксе печени. На фоне терапии отмечается статистически значимое снижение реактивности ММП-2, что указывает на положительную динамику функции органа и восстановление печеночных

структур. Увеличение количества макрофагов печени (CD68+ клетки) свидетельствует о повреждении органа с активацией цитокинов при воспалении или токсическом воздействии, макрофаги также способны активировать фиброгенез.

A.R. Purcell et al. в эксперименте установили, что в печени потомства мышей происходит накопление липидов, и снижение веса самки во время беременности уменьшает данные проявления, тем самым предотвращает

шая возникновение метаболической патологии, связанной с жировой болезнью печени у потомства [18].

Известно, что специфического лечения НАЖБП нет и только коррекция образа жизни, увеличение физической активности, снижение массы тела, отказ от вредных привычек, в том числе пищевых, являются основой улучшения структурно-функциональных характеристик гепатобилиарной системы.

В исследованиях зарубежных ученых описаны попытки терапии НАЖБП витамином Е (в течение двух лет) и доказано, что он уменьшает стеатоз и воспаление, а также способствует лечению НАЖБП, но длительная терапия токоферолом вызывает опасения вследствие повышенного риска смертности пациентов [18, 19].

По данным Академии питания и диетологии (Academy of Nutrition and Dietetics), для терапии НАЖБП могут применяться медикаментозные препараты, однако их фармакокинетика нацелена не столько на лечение уже существующей патологии, сколько на предотвращение или снижение проявлений, например путем ингибирования липазы и предотвращения всасывания всех жиров из пищи в организме (орлистат). Препараты центрального действия вызывают блокировку серотониновых рецепторов в головном мозге, снижая аппетит и вызывая чувство сытости (лоркасерин, фентермин-топирамат, фентермин-топирамат, налтрексон-бупропион), но они имеют побочные эффекты для центральной нервной системы и могут приводить к порокам развития у плода в случае наступления беременности. Позитивные тенденции терапии можно отметить у лираглутида, который способствует выработке инсулина в поджелудочной железе и контролирует уровень сахара в крови, тем не менее в эксперименте установлено, что препарат может вызывать опухоли щитовидной железы [20, 21].

И.Ю. Пирогова и соавт. описали перспективные предпосылки в терапии пациентов с НАЖБП препаратом гептронг. Авторами продемонстрировано улучшение показателей метаболических процессов, системного воспалительного ответа, дислипидемии, инсулинорезистентности и гипергаммониемии у обследованных, улучшения качества жизни пациентов и, что крайне важно, отсутствие побочных эффектов терапии. Гептронг обладает восстанавливающим эффектом в отношении гомеостаза гепатоцитов, антиоксидантными свойствами за счет удаления из ткани свободных радикалов, что способствует балансировке окислительно-восстановительного потенциала, уменьшению оксидативного повреждения белковых субстанций и возобновлению их функциональной активности, а также коррекции митохондриальной дисфункции клеток. Антифибротическое действие препарата связано со снижением количества клеток воспалительного ряда (макрофагов, лимфоцитозитарной инфильтрации) в печени и способствует этим обратимости процессов фиброгенеза [22].

Полученные данные о положительном влиянии препарата на биохимические показатели функции печени подтверждены также предыдущими нашими исследованиями [23].

Данных о влиянии препарата у беременных с НАЖБП в литературе мы не нашли, что указывает на актуальность и перспективность проведенного нами исследования. Применение препарата низкомолекулярных сахаров в эксперименте показало обратимость патологических процессов в печени и способствовало восстановлению гистологической структуры при НАЖБП, вызванной высококалорийной диетой.

В нашем предыдущем исследовании доказано, что для самок крыс с НАЖБП вне и во время беременности характерны изменения биохимических показателей функции печени и улучшение данных характеристик на фоне применения препарата низкомолекулярных сахаров, что согласуется с результатами гистологического и иммуногистохимического исследований [17].

В совокупности полученные комплексные данные обосновывают терапию, направленную на защиту гепатоцитов от повреждения, как перспективную терапевтическую парадигму. Полученные положительные доклинические результаты на животных моделях вселяют надежду на перспективность и подчеркивают необходимость дальнейших исследований препарата для профилактики и лечения последствий НАЖБП, в том числе в клинической практике.

Заключение

В исследовании выявлены значительные изменения печени у самок крыс с неалкогольной жировой болезнью печени, вызванной высококалорийной диетой, как с нарушением структуры, так и с патологией на молекулярном уровне с преобладанием их в группе беременных с неалкогольной жировой болезнью печени. В группе с терапией низкомолекулярными сахарами отмечено улучшение структуры печени почти у половины особей.

Терапия гептронгом способствовала снижению реакции на металлопротеиназу-2 и количества макрофагов в печени самок крыс обследованных групп, что указывает на эффективность терапии гептронгом для улучшения структурных и молекулярно-биологических характеристик печени. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на разработке эффективных профилактических мер и терапевтических подходов, направленных на предотвращение прогрессирования болезни и улучшение качества жизни пациентов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Г.Х. Толибова,

Е.В. Мозговая, О.Н. Беспалова.

Сбор и обработка материала – А.А. Блаженко, М.А. Крышня,

Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова, Ю.П. Милютин.

Написание текста – Т.Г. Траль, М.А. Крышня.

Редактирование – Г.Х. Толибова, Е.В. Мозговая.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – G.Kh. Tolibova, E.V. Mozgovaya, O.N. Beshpalova.

Collected the data and performed the analysis – A.A. Blazhenko, M.A. Kryshnia, T.G. Tral, G.Kh. Tolibova, Yu.P. Milyutina.

Wrote the paper – T.G. Tral, M.A. Kryshnia.

Edited the manuscript – G.Kh. Tolibova, E.V. Mozgovaya.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Stevanovic-Silva J, Beleza J, Coxito P, Pereira S, Rocha H, Gaspar TB et al.* Maternal high-fat high-sucrose diet and gestational exercise modulate hepatic fat accumulation and liver mitochondrial respiratory capacity in mothers and male offspring. *Metabolism*. 2021;116:154704. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154704.
2. *Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A.* The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140908. DOI: 10.1371/journal.pone.0140908.
3. *Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E et al.* Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672–82. DOI: 10.1002/hep.30251.
4. *Peng H, Xu H, Wu J, Li J, Zhou Y, Ding Z et al.* Maternal high-fat diet disrupted one-carbon metabolism in offspring, contributing to nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2021;41(6):1305–19. DOI: 10.1111/liv.14811.
5. *Li J, Huang J, Li JS, Chen H, Huang K, Zheng L.* Accumulation of endoplasmic reticulum stress and lipogenesis in the liver through generational effects of high fat diets. *J Hepatol*. 2012;56(4):900–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.018.
6. *Lu Z, Guo Y, Xu D, Xiao H, Dai Y, Liu K et al.* Developmental toxicity and programming alterations of multiple organs in offspring induced by medication during pregnancy. *Acta Pharm Sin B*. 2023;13(2):460–77. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.05.029.
7. *Prasomthong J, Limpeanchob N, Daodee S, Chonpathompikunlert P, Tunsophon S.* Hibiscus sabdariffa extract improves hepatic steatosis, partially through IRS-1/Akt and Nrf2 signaling pathways in rats fed a high fat diet. *SciRep*. 2022;12(1):7022. DOI: 10.1038/s41598-022-11027-9.
8. *Geervliet E, Bansal R.* Matrix metalloproteinases as potential biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Cells*. 2020;9(5):1212. DOI: 10.3390/cells9051212.
9. *Корой П.В., Дудов Т.Р., Ягода А.В.* Система матричных металлопротеиназ при хронической патологии печени. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023;18(3):251–256. DOI: 10.14300/mnnc.2023.18059.
Koroy PV, Dudov TR, Yagoda AV. Matrix metalloproteinases system in the chronic liver diseases. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(3):251–256 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2023.18059.
10. *Luangmonkong T, Suriguga S, Mutsaers HAM, Groothuis GMM, Olinga P, Boersema M.* Targeting oxidative stress for the treatment of liver fibrosis. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2018;175:71–102. DOI: 10.1007/112_2018_10.
11. *Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE.* Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol*. 2013;3(2):785–97. DOI: 10.1002/cphy.c120026.
12. *Abdullah Z, Knolle PA.* Liver macrophages in healthy and diseased liver. *Pflugers Arch*. 2017;469(3-4):553–60. DOI: 10.1007/s00424-017-1954-6.
13. *Лебедева Е.И., Мяделец О.Д.* Клеточно-молекулярные механизмы фиброгенеза печени. Гепатология и гастроэнтерология. 2019;3(2):119–126. DOI: 10.25298/2616-5546-2019-3-2-119-126.
Lebedeva EI, Myadelets OD. Cellular and molecular mechanisms of liver fibrogenesis. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(2):119–126 (In Russ.). DOI: 10.25298/2616-5546-2019-3-2-119-126.
14. *Naim A, Pan Q, Baig MS.* Matrix metalloproteinases (MMPs) in liver diseases. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(4):367–72. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.09.004.
15. *Roeb E.* Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). *Matrix Biol*. 2018;68-69:463–73. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.12.012.
16. *Sun Y, Wang Q, Zhang Y, Geng M, Wei Y, Liu Y et al.* Multi-generational maternal obesity increases the incidence of NHC in offspring via miR-27a-3p. *J Hepatol*. 2020;73(3):603–15. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.050.
17. *Мозговая Е.В., Крышня М.А., Блаженко А.А., Нужнова А.А., Толубова Г.Х., Траль Т.Г. и др.* Экспериментальная модель неалкогольной жировой болезни печени у беременных крыс для оценки эффективности терапии. Журнал акушерства и женских болезней. 2024;73(6):116–127. DOI: 10.17816/JOWD640004.
Mozgovaya EV, Kryshnia MA, Blazhenko AA, Nuzhnova AA, Tolibova GK, Tral TG et al. Experimental model of non-alcoholic fatty liver disease in pregnant rats to evaluate the effectiveness of therapy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2024;73(6):116–127 (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD640004.
18. *Purcell AR, Rodrigo N, Cao Q, Joseph O, Gill AJ, Saad S et al.* Maternal weight intervention in the perinatal period improves liver health in the offspring of mothers with obesity. *Nutrients*. 2023;16(1):109. DOI: 10.3390/nu16010109.
19. *E. Bugianesi (ed.).* Non-alcoholic fatty liver disease. A 360-degree overview. Switzerland: Springer Nature, 2020. 372 p. DOI: 10.1007/978-3-319-95828-6.
20. *Raynor HA, Champagne CM.* Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(1):129–47. DOI: 10.1016/j.jand.2015.10.031.
21. *Pappas S.* Weight loss drugs: pros and cons of 5 approved prescriptions. 2015. Available from: <https://www.livescience.com/51896-weight-loss-drugs-pros-cons.html> (accessed 10.12.2025).
22. *Пирогова И.Ю., Синицын С.П., Чулков В.С.* Клиническая эффективность препарата Гептронг у пациентов с неалкогольной болезнью печени в реальной клинической практике (пилотное исследование). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;184(12):109–118. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-109-118.

- Pirogova IYu, Sinitsyn SP, Chulkov VS.* Clinical efficacy of Heptrong in patients with non-alcoholic liver disease in real clinical practice (pilot study). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;184(12):109–118 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-109-118.
23. *Мозговая Е.В., Пальгова Л.К., Крышня М.А., Шелаева Е.В., Нагорнева С.В., Опарина Т.И. и др.* Гепатопротекторная терапия препаратом низкомолекулярных сахаров беременных с функциональными расстройствами печени на фоне раннего токсикоза и лекарственной гепатопатии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(2):34–43. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-34-43.
- Mozgovaya EV, Palgova LK, Kryshnya MA, Shelaeva EV, Nagorneva SV, Oparina TI et al.* Hepatoprotective therapy with low molecular weight sugar drug for pregnant women with liver dysfunction amid early toxicosis and hepatotoxicity. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(2):34–43 (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-34-43.

Информация об авторах

- Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова – доктор медицинских наук, заведующая отделом патоморфологии НИИ АГиР им. Д.О. Отта.
- Татьяна Георгиевна Траль – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патоморфологии, заведующая лабораторией иммуногистохимии патологоанатомического отделения НИИ АГиР им. Д.О. Отта.
- Елена Витальевна Мозговая – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии НИИ АГиР им. Д.О. Отта.
- Марина Александровна Крышня – врач акушер-гинеколог клинко-диагностического отделения НИИ АГиР им. Д.О. Отта.
- Александра Александровна Блаженко – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы фармакологии НИИ АГиР им. Д.О. Отта.
- Юлия Павловна Милютин – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии с клинко-диагностическим отделением НИИ АГиР им. Д.О. Отта.
- Олеся Николаевна Беспалова – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе НИИ АГиР им. Д.О. Отта.

Author information

- Gulruksor Kh. Tolibova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathomorphology Department, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.
<https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>
- Tatyana G. Tral – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Pathomorphology, Head of the Immunohistochemistry Laboratory, Pathology Department, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.
<https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>
- Elena V. Mozgovaya – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Obstetrics and Perinatology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.
<https://orcid.org/0000-0002-6460-6816>
- Marina A. Kryshnya – Obstetrician-gynecologist, Clinical Diagnostic Department, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.
<https://orcid.org/0009-0000-2502-1578>
- Alexandra A. Blazhenko – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Pharmacology Group, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.
<https://orcid.org/0000-0002-8079-0991>
- Yuliya P. Milyutina – Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Biochemistry with the Clinical Diagnostic Department, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.
<https://orcid.org/0000-0003-1951-8312>
- Olesya N. Bepalova – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.
<https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>

Исследование мозгового натрийуретического пептида у крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью

А.А. Половинкина, М.Л. Бугрова

ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Резюме. Введение. Мозговой натрийуретический пептид, продуцируемый секреторными кардиомиоцитами предсердий, отвечает за поддержание водно-солевого гомеостаза и артериального давления. Гормон является диагностическим и прогностическим маркером хронической сердечной недостаточности. Цель исследования – изучить содержание мозгового натрийуретического пептида иммунохимическим и иммуноферментным методами в гранулах кардиомиоцитов предсердий и в плазме крыс при хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы. Хроническую сердечную недостаточность моделировали у половозрелых самцов крыс Вистар путем ежедневного плавания до утомления с предварительным введением мезатона. Исследовали три группы: 1-я – интактные животные, 2-я – через 21 сутки нагрузок, 3-я – после 21 дня нагрузок и 14 суток их отмены.

Измеряли концентрацию мозгового натрийуретического пептида в плазме, использовали подсчет иммуномеченных гранул кардиомиоцитов на ультратонких срезах под электронным микроскопом.

Результаты. Во 2-й группе регистрировалось значимое снижение среднего артериального давления (на 17%) и значительное увеличение общего числа гранул с гормоном (в 6 раз) относительно показателей интактных особей. Эти изменения сопровождались деструктивными морфологическими нарушениями в миокарде правого предсердия. В 3-й группе показатели среднего артериального давления соответствовали значениям, наблюдаемым в 1-й группе, а плазменная концентрация пептида возросла в 2,5 раза относительно регистрируемой у интактных крыс. Количество гранул в секреторных кардиомиоцитах превышало показатели интактных животных, но снизилось относительно уровня, зафиксированного во 2-й группе. Регистрируемые изменения содержания мозгового натрийуретического пептида происходили на фоне восстановления ультраструктуры миокарда.

Заключение. При моделированной хронической сердечной недостаточности отмечалось повышение интенсивности синтеза мозгового натрийуретического пептида. Высокие показатели содержания гормона не всегда являются неблагоприятным прогностическим критерием и требуют более тонкого подхода к интерпретации полученных результатов.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, секреторный кардиомиоцит, хроническая сердечная недостаточность

Для корреспонденции: Алена Алексеевна Половинкина. E-mail: skokova1999@yandex.ru

Для цитирования: Половинкина А.А., Бугрова М.Л. Исследование мозгового натрийуретического пептида у крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью. Клин. эксп. морфология. 2026;15(2):72–78. DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.72-78.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 24.12.2025. Получена после рецензирования 12.01.2026. Принята в печать 16.02.2026.

Brain natriuretic peptide in rats with experimental chronic heart failure

A.A. Polovinkina, M.L. Bugrova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Introduction. Brain natriuretic peptide is involved in the regulation of water and electrolyte homeostasis and blood pressure. The hormone is a diagnostic and prognostic biomarker of chronic heart failure.

The study aimed to evaluate the level of brain natriuretic peptide in secretory granules of cardiomyocytes and plasma of rats in chronic heart failure using electronic immunocytochemistry and enzyme immunoassay. *Materials and methods.* We modeled chronic heart failure in 30 male Wistar rats by daily swimming to fatigue following preliminary administration of mesaton. Three groups were studied: group 1, intact rats; group 2, rats after 21 days of exercise; and group 3, rats after 21 days of exercise and after 14 days of exercise cessation. The concentration of brain natriuretic peptide in plasma was measured, and immunolabeled granules of cardiomyocytes were counted on ultrathin sections under electron microscopy.

Results. In group 2, mean blood pressure increased by 17%, while the total number of peptide-containing granules increased sixfold compared to those in intact animals, accompanied by destructive morphological changes in the right atrium. In group 3, mean blood pressure returned to intact levels, plasma peptide concentration increased 2.5-fold compared with controls, and the number of granules in secretory cardiomyocytes remained higher than intact values but was lower than in group 2. These changes in brain natriuretic peptide content occurred against the background of restoration of myocardial ultrastructure.

Conclusion. Increased synthesis of brain natriuretic peptide was observed in the chronic heart failure model. High peptide levels are not always an unfavorable prognostic criterion and require careful interpretation.

Keywords: brain natriuretic peptide, secretory cardiac myocyte, chronic heart failure

Corresponding author: Alena A. Polovinkina. E-mail: skokova1999@yandex.ru

For citation: Polovinkina A.A., Bugrova M.L. Brain natriuretic peptide in rats with experimental chronic heart failure. Clin. exp. morphology. 2026;15(2)72–78 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.72-78.

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

Received 24.12.2025. **Received in revised form** 12.01.2026. **Accepted** 16.02.2026.

Введение

Мозговой натрийуретический пептид (МНП) – один из семейства натрийуретических пептидов, состоящий из 32 аминокислот, выделен в 1988 году из мозга свиньи. Дальнейшие исследования установили главный источник МНП – секреторные кардиомиоциты (КМЦ) предсердий, в которых он хранится в специфических гранулах и высвобождается под воздействием разных стимулов [1–3]. МНП может действовать как циркулирующий гормон, способствующий расширению сосудов, диурезу и ингибированию альдостерона, и как паракринный фактор, обладающий антигипертрофическим и антифибротическим действием [1, 4]. Эффекты пептида реализуются через мембраносвязанные рецепторы гуанилатциклазного пути, которые представлены в различных тканях организма, включая сосудистую систему, сердце и почки [2, 5].

Высвобождение МНП стимулируется миокардальным стрессом, причиной которого могут стать дисфункция левого желудочка, легочная гипертензия, ишемия миокарда, врожденные и приобретенные заболевания миокарда, клапанные пороки, нарушения ритма сердца, которые в свою очередь являются этиологическими факторами хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6]. ХСН представляет собой сложное системное заболевание, остающееся основной глобальной причиной смертности, что объясняет сохраняющийся интерес к данной области исследований [7–10]. В настоящее время многие авторы подтверждают возможность использования МНП в качестве диагностического и прогностического маркера ХСН [9, 11, 12].

В большинстве работ уровень МНП изучается биохимическими методами, что отражает плазменную концентрацию пептида, не всегда совпадающую с его содержанием в гранулах КМЦ. Сочетание методов биохимического анализа с подсчетом иммуно меченных на МНП гранул дает возможность оценить степень участия МНП в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы при патологии.

Цель исследования – изучить содержание мозгового натрийуретического пептида иммуноцитохимическим и иммуноферментным методами в гранулах кардиомиоцитов предсердий и в плазме крыс при хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы

В исследование вошли 30 белых аутбредных крыс Вистар – самцов с массой тела 280–300 граммов в соответствии с правилами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, принятой в Страсбурге 18 марта 1986 года и подтвержденной 15 июня 2006 года. Все животные во время эксперимента имели свободный доступ к корму и воде и находились в условиях стандартного вивария. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол № 15 от 17.06.2025).

Хроническую сердечную недостаточность моделировали ежедневным (в течение 21 дня) свободным плаванием животных до глубокого утомления (в среднем по 25–30 минут в день) с предварительным однократным внутримышечным введением 0,1 мл 1% раствора

мезатона (фенилэфрин) («Дальхимфарм», Россия) [13]. Исследовали три группы: 1-я – интактные животные (n=10), 2-я – крысы с экспериментальной ХСН (через 21 сутки нагрузок, n=10) и 3-я – животные с моделированной ХСН через 14 суток после отмены нагрузок (35-е сутки эксперимента, n=0). Крыс всех групп выводили из эксперимента методом декапитации.

Для оценки плазменной концентрации МНП у животных всех групп осуществляли забор крови из подязычной вены в объеме 1,5 мл. Пептид в плазме крови определяли с использованием ИФА-набора ELISA Kit for Brain Natriuretic Peptide (BNP) (Cloud-Clone Corp., США).

В те же сроки у крыс проводили забор материала для электронномикроскопического и иммуноцитохимического выявления локализации МНП в КМЦ. Обработку ткани правого предсердия проводили по стандартной методике. Ультратонкие срезы толщиной 75 нм получали на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Leica Microsystems, Австрия). Локализация МНП устанавливалась с помощью поликлональных антител Rabbit anti-Brain Natriuretic Peptide-32 (Rat) Serum с рабочим разведением 1:100 (Peninsula Lab. Inc, Bachem., США). Срезы контрастировали уранилацетатом, цитратом свинца и анализировали в электронном микроскопе Morgagni 268D (FEI, США) посредством программы AnalySIS Docu 3.2 (Soft Imaging System GmbH, FEI, США). В полях зрения 38×38 мкм проводили количественный подсчет гранул двух видов: А-типа – «зрелые» гранулы с четкой, хорошо выявляемой мембраной, осуществляющие хранение МНП, и В-типа – «растворяющиеся» гранулы с «размытой» мембраной, выделяющие гормон в саркоплазму [14].

Измерение артериального давления (АД) у животных исследуемых групп проводили под эфирным наркозом с помощью хвостовой манжеты на приборе LE5001 Non Invasive Blood Pressure Meter (Panlab, Испания). Результаты представлены в виде средних значений, полученных по формуле:

$$\text{СрАД} = (\text{САД} + 2 \times \text{ДАД}) / 3,$$

где САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США) и RStudio (Posit Software, PBC, США). Проверку выборок на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий определяли с использованием теста Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки результатов среднего артериального давления использовался критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони. Материалы представлены в виде среднего значения (М) ± стандартное отклонение (SD). При попарном сравнении различия считали значимыми при $p \leq 0,017$.

Результаты

У интактных животных (1-я группа) среднее АД составило $94,245 \pm 9,293$ мм рт. ст. (рис. 1). Плазменная концентрация МНП находилась на уровне $32,467 \pm 1,453$ пг/мл (рис. 2).

Содержание МНП в гранулах секреторных кардиомиоцитов соответствовало следующим значениям: «зрелые» гранулы А-типа – $3,813 \pm 2,198$ гранулы в поле зрения, «растворяющиеся» гранулы В-типа – $2,438 \pm 1,750$ (рис. 3).

На 21-е сутки эксперимента у животных 2-й группы формировалась устойчивая ХСН. В этот период отмечалось статистически значимое снижение среднего АД на 17% ($p=0,0012$) относительно параметров интактных особей (рис. 1).

Концентрация МНП в плазме животных значимо не отличалась от показателей крыс 1-й группы, однако отмечалась тенденция к нарастанию пула циркулирующего в кровотоке пептида (рис. 2).

Число гранул А-типа в этот период возросло в 7 раз в сопоставлении с интактными животными (рис. 1, $p=0,0000$); содержание гранул В-типа увеличилось в 4,5 раза ($p=0,0009$) (рис. 3).

Наблюдаемая динамика содержания МНП происходила на фоне деструктивных морфологических изменений в миокарде правого предсердия (рис. 4 А, В): обнаруживались клетки с гипертрофированными, функционально активными ядрами, содержащими

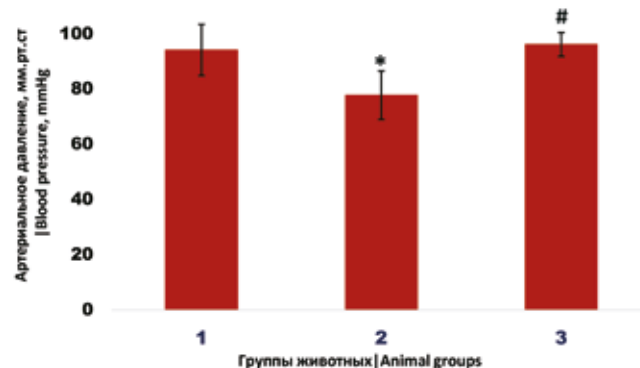


Рис. 1. Среднее артериальное давление у крыс в эксперименте.

1-я – интактные животные, 2-я – крысы с моделированной хронической сердечной недостаточностью на 21-е сутки эксперимента, 3-я – животные с хронической сердечной недостаточностью на 35-е сутки эксперимента
* – статистически значимые различия к показателям 1-й группы ($p \leq 0,017$), # – статистически значимые различия к показателям 2-й группы ($p \leq 0,017$)

Fig. 1. Mean blood pressure in rats.

1 – intact animals, 2 – animals with modeled chronic heart failure on day 21, 3 – animals with chronic heart failure on day 35

* – statistically significant differences compared to group 1 ($p \leq 0,017$), # – statistically significant differences compared to group 2 ($p \leq 0,017$)

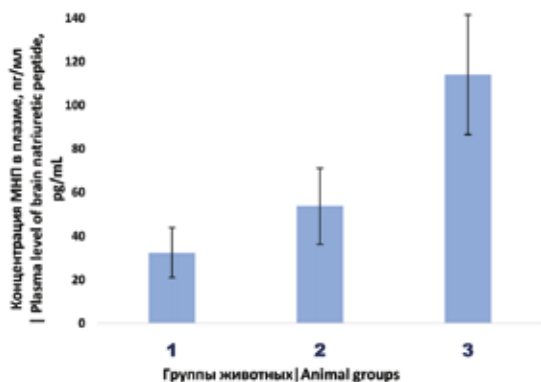


Рис. 2. Концентрация мозгового натрийуретического пептида в плазме крови крыс.

1-я – интактные животные, 2-я – крысы с моделированной хронической сердечной недостаточностью на 21-е сутки эксперимента, 3-я – животные с хронической сердечной недостаточностью на 35-е сутки эксперимента
* – статистически значимые различия к показателям 1-й группы ($p \leq 0,017$)

Fig. 2. Plasma level of the brain natriuretic peptide.
1 – intact animals, 2 – animals with modeled chronic heart failure on day 21, 3 – animals with chronic heart failure on day 35

* – statistically significant differences compared to group 1 ($p \leq 0,017$)

1–2 ядрышка. В большинстве КМЦ повреждались митохондрии, наблюдались их набухание, дезорганизация крист, разрушение наружной и внутренней мембран и образование вакуолей. Помимо этого выявлялись деструктивные изменения сократительных элементов (в основном разрыхление и дезорганизация, фрагментация миофибрилл). Обнаружены единичные некротизированные кардиомиоциты. Отмечались отек интерстициальных структур миокарда и активация фибробластов и фибробластоподобных клеток. В сосудах микроциркуляторного русла выявлялись сладж эритроцитов, тени эритроцитов и темная осмиофильная плазма.

На 35-е сутки эксперимента (через 14 дней после прекращения нагрузок) у животных 3-й группы среднее АД возвратилось к уровню давления у интактных крыс. В то же время разница показателя у животных 2-й и 3-й групп составила 12% ($p=0,0164$; рис. 1).

Уровень МНП, находящегося в плазме крови крыс 3-й группы, значимо увеличился (в 2,5 раза) относительно показателей 1-й группы животных ($p=0,0136$; рис. 2).

В секреторных КМЦ животных на 35-и сутки эксперимента также наблюдалось усиление процесса гранулообразования (рис. 3): количество гранул А-типа возросло приблизительно в 5,5 раза ($p=0,0000$), число гранул В-типа увеличилось в 4,8 раза ($p=0,0015$). С другой стороны, по сравнению с показателями крыс

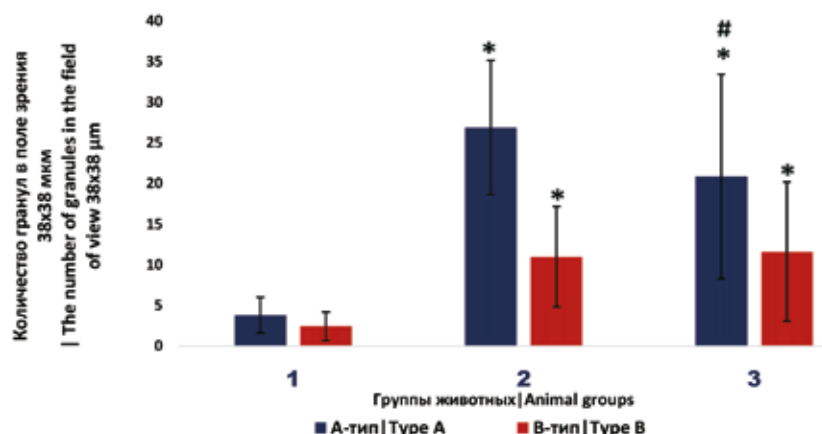


Рис. 3. Количество гранул с мозговым натрийуретическим пептидом в поле зрения (38×38 мкм) в секреторных кардиомиоцитах крыс. А-тип – «зрелые» гранулы, отвечающие за накопление пептида, В-тип – «растворяющиеся» гранулы, выделяющие гормон в саркоплазму.

1-я – интактные животные, 2-я – крысы с моделированной хронической сердечной недостаточностью на 21-е сутки эксперимента, 3-я – животные с хронической сердечной недостаточностью на 35-е сутки эксперимента
* – статистически значимые различия к показателям 1-й группы ($p \leq 0,017$), # – статистически значимые различия к показателям 2-й группы ($p \leq 0,017$)

Fig. 3. The number of granules with brain natriuretic peptide in the field of view (38×38 μm) in secretory cardiomyocytes of rats. Type A is “mature” granules responsible for peptide accumulation. Type B is “dissolving” granules that secrete the hormone into the sarcoplasm.

1 – intact animals, 2 – animals with modeled chronic heart failure on day 21, 3 – animals with chronic heart failure on day 35
* – statistically significant differences compared to group 1 ($p \leq 0,017$), # – statistically significant differences compared to group 2 ($p \leq 0,017$)

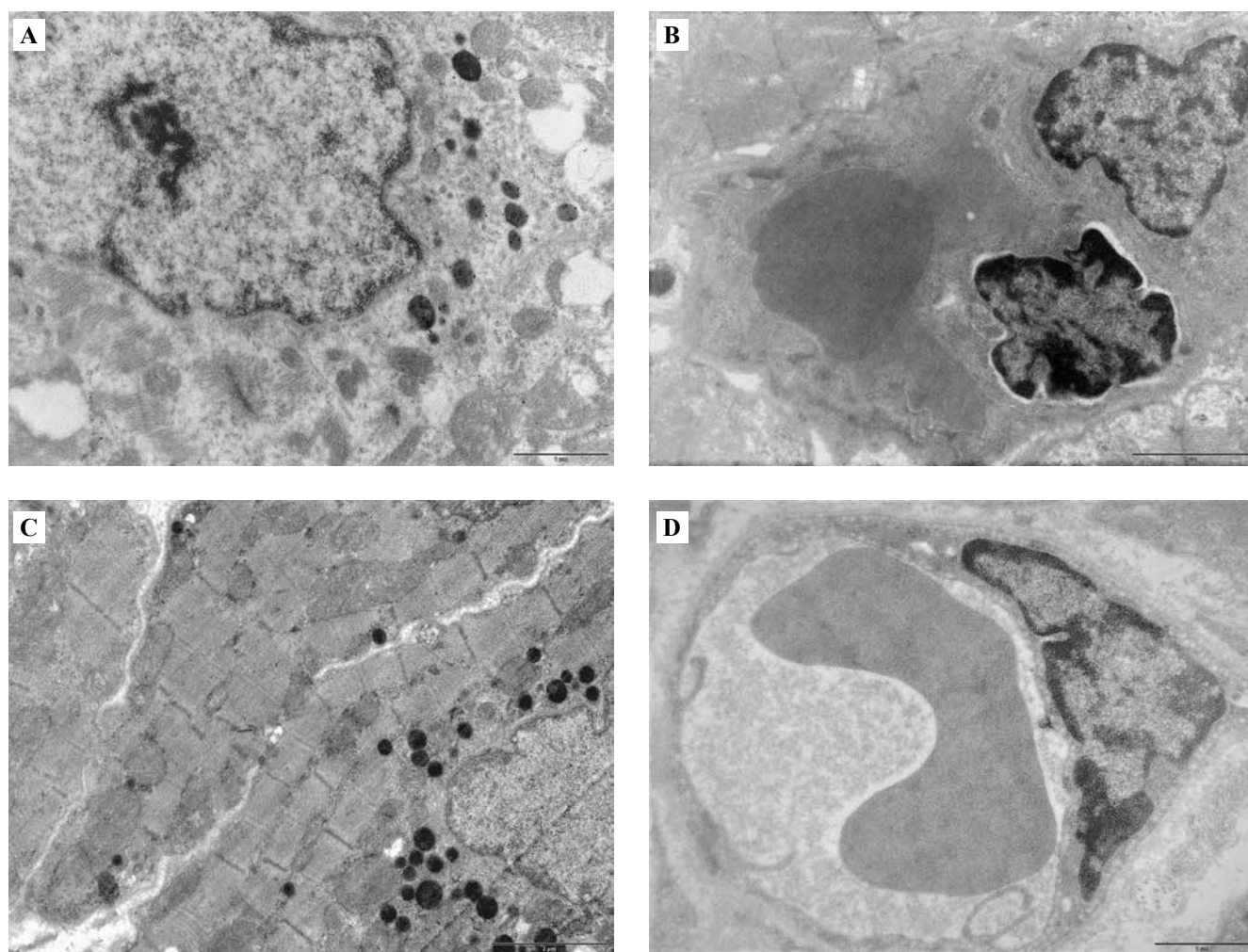


Рис. 4. Ультраструктура правого предсердия крыс на 21-е сутки эксперимента (2-я группа) (А, В) и 35-е сутки эксперимента (3-я группа) (С, D).

А – кардиомиоцит с вакуолизированными митохондриями, $\times 11\,000$. В – гемокapилляр с темной плазмой и тенями эритроцитов, $\times 11\,000$. С – кардиомиоциты практически неизмененные, $\times 8\,900$. D – гемокapилляр с выростами эндотелия, электроннопрозрачной плазмой, $\times 11\,000$. ТЭМ

Fig. 4. Ultrastructure of the rat right atrium on day 21 [group 2] (A, B) and day 35 [group 3] (C, D).

A – a cardiomyocyte with vacuolized mitochondria, $\times 11,000$. B – a capillary with dark plasma and “shadows” of erythrocytes, $\times 11,000$. C – unchanged cardiomyocytes, $\times 8,900$. D – a capillary with endothelial outgrowths and transparent plasma, $\times 11,000$. TEM

2-й группы отмечалось значимое сокращение числа «зрелых» гранул на 22% ($p=0,0142$).

Регистрируемые изменения содержания МНП происходили на фоне восстановления ультраструктуры миокарда (рис. 4 C, D): в КМЦ встречались единичные вакуолизированные митохондрии, часть клеток не отличалась от клеток intactных крыс. В микроциркуляторном русле капилляры содержали светлую плазму, тени эритроцитов не выявлялись. На апикальной поверхности эндотелиальных клеток имелось множество микроворсинок. В эндотелиоцитах регистрировались пиноцитозные пузырьки, расширенные каналы эндоплазматического ретикулаума.

Обсуждение

На 21-е сутки эксперимента у животных 2-й группы отмечались деструктивные морфологические изменения в миокарде, что являлось признаком наличия стойкой ХСН. Это согласуется с регистрируемым усилением процессов накопления и высвобождения МНП на фоне развившейся патологии. Согласно данным литературы, роль пептида при развитии сердечно-сосудистой патологии неоднозначна [3].

С одной стороны, МНП может рассматриваться как кардиологический маркер. При биомеханическом стрессе стенки сердца, вызванном перегрузкой давлением, запускается высвобождение предварительно

синтезированного прогормона и стимулируется транскрипция гена-предшественника для дальнейшего образования биоактивного пептида, что служит отражением общей сердечной нагрузки [15]. Повышенный уровень МНП в крови используется для идентификации ХСН у пациентов и оценки у них прогноза течения заболевания [16].

С другой стороны, установлено, что усиление секреции МНП является компенсаторным механизмом, противодействующим сосудистому и почечному действию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем: он способствует выведению электролитов и воды через почки, снижает тонус сосудов [1, 15]. Подобная реакция проявлялась в увеличении гранулообразования в кардиомиоцитах в ответ на хроническое растяжение предсердий на фоне регистрируемого снижения среднего АД у крыс на 21-е сутки нагрузок.

На 35-е сутки эксперимента морфологические изменения в миокарде и показатели среднего АД у животных 3-й группы практически достигли значений, характерных для интактных особей, что отражает включение компенсаторных механизмов в сердце после прекращения нагрузок.

Снижение общего количества гранул с МНП относительно показателей животных 2-й группы также свидетельствует о возможности обратимости нарушений после отмены патологических факторов. В то же время повышенный уровень гранул с пептидом в миокарде и рост концентрации МНП в плазме, по всей видимости, могут говорить о возможном переключении синтетического аппарата клетки в сторону интенсификации образования МНП, что связано с повышением его активности при длительном воздействии патологии, согласно данным литературы [2].

На ранней стадии ХСН натрийуретические пептиды играют важную роль в поддержании гомеостаза. Однако при прогрессирующем ухудшении сердечной функции гормоны теряют эффективность из-за повышенного удаления или ферментативной деградации, ингибирования нижестоящих сигнальных путей или увеличения доли неактивного фактора, обусловленного нарушением процессинга прогормона [4].

В нашем эксперименте, вероятно, длительность перенесенных животными нагрузок не приводила к драматическим изменениям в организме. Возможно, в отдаленном периоде произошло бы полное восстановление параметров животных 3-й группы до показателей, наблюдаемых у интактных особей.

Заключение

Комплексное исследование с применением количественного анализа иммуномеченных гранул предсердных кардиомиоцитов, содержащих мозговой натрийуретический пептид, и оценки плазменной концентрации гормона позволяет сделать вывод о повышении интенсивности его синтеза на фоне моделированной хронической сердечной недостаточности. Тем

не менее высокие показатели содержания пептида не всегда являются неблагоприятным прогностическим критерием и требуют более тонкого подхода к интерпретации полученных результатов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – М.Л. Бугрова,

А.А. Половинкина.

Сбор и обработка материала – М.Л. Бугрова, А.А. Половинкина.

Написание текста – А.А. Половинкина.

Редактирование – М.Л. Бугрова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – M.L. Bugrova, A.A. Polovinkina.

Collected the data and performed the analysis – M.L. Bugrova, A.A. Polovinkina.

Wrote the paper – A.A. Polovinkina.

Edited the manuscript – M.L. Bugrova.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Sangaralingham SJ, Kuhn M, Cannone V, Chen HH, Burnett JC. Natriuretic peptide pathways in heart failure: further therapeutic possibilities. *Cardiovasc Res.* 2023;118(18):3416–33. DOI: 10.1093/cvr/cvac125.
2. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(11):698–717. DOI: 10.1038/s41569-020-0381-0.
3. Núñez J, de la Espriella R, Rossignol P, Voors AA, Mullens W, Metra M et al. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(10):1751–66. DOI: 10.1002/ejhf.2664.
4. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes-Genis A, Butler J et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(5):616–31. DOI: 10.1002/ejhf.2848.
5. Матюкевич М.Ч., Снежицкий В.А. Система натрийуретических пептидов при хронической сердечной недостаточности: фокус на практические аспекты терапии через результаты фундаментальных исследований. *Медицинские новости.* 2021;10(325):16–21. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47334383> (получено 22.12.2025). Matsukevich MCh, Snezhitskiy VA. Natriuretic peptides in chronic heart failure: practical aspects of therapy through the results of basic research. *Meditinskije Novosti.* 2021;10(325):16–21 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47334383> (accessed 22.12.2025).
6. Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология.* 2021;61(5):4–16. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1530.

- Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in heart failure: current and future. *Kardiologiia*. 2021;61(5):4–16 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1530.
7. Bayés-Genís A, Díez J. Transition to heart failure in hypertension: going to the heart of the matter. *Eur Heart J*. 2022;43(35):3332–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab651.
 8. Li F, Li H, Luo R, Pei JB, Yu XY. Lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide for chronic heart failure: Effects on cardiac function and inflammation. *World J Clin Cases*. 2023;11(26):6066–72. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i26.6066.
 9. Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, von Haehling S, Biegus J, Ponikowski P et al. 2024 update in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2025;12(1):8–42. DOI: 10.1002/ehf2.14857.
 10. Mascolo A, di Mauro G, Cappetta D, De Angelis A, Torella D, Urbanek K et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure. *Pharmacol Res*. 2022;175:106035. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106035.
 11. Szlagor M, Dybiec J, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Chronic kidney disease as a comorbidity in heart failure. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2988. DOI: 10.3390/ijms24032988.
 12. Ускач Т.М. Натрийуретические пептиды. Что нужно знать практикующему врачу? *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2025;9(1):35–42. DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-1-5.
Uskach TM. Natriuretic peptides. What should a practitioner know? *Russian Medical Inquiry*. 2025;9(1):35–42 (In Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-1-5.
 13. Лискова Ю.В., Саликова С.П., Стадников А.А. Экспериментальные модели сердечной недостаточности: состояние вопроса и результаты собственного исследования. *Морфологические ведомости*. 2014;22(1):46–53. DOI: 10.20340/mv-mn.2014.0(1):46-53.
Liskova YuV, Salikova SP, Stadnikov AA. Experimental models a heart failure: condition of a question and results own research. *Morphological newsletter*. 2014;22(1):46–53 (In Russ.). DOI: 10.20340/mv-mn.2014.0(1):46-53.
 14. Bugrova ML. Atrial and brain natriuretic peptides of cardiac muscle cells in postreperfusion period in rats. *Tsitologiya*. 2016;58(2):129–34. PMID: 27228659.
 15. Драккина О.М., Шепель Р.Н., Джисоева О.Н. Натрийуретические пептиды: новые задачи – новые решения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3102. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3102.
Drapkina OM, Shepel RN, Dzhioeva ON. Natriuretic peptides: new challenges – new solutions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3102 (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3102.
 16. Nyawo TA, Dhludla PV, Mazibuko-Mbeje SE, Mthembu SXH, Nyambuya TM, Nkambule BB et al. A systematic review exploring the significance of measuring epicardial fat thickness in correlation to B-type natriuretic peptide levels as prognostic and diagnostic markers in patients with or at risk of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):665–75. DOI: 10.1007/s10741-021-10160-3.

Информация об авторах

Алена Алексеевна Половинкина – ассистент кафедры гистологии с цитологией и эмбриологией ПИМУ.

Марина Леонидовна Бугрова – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой гистологии с цитологией и эмбриологией, заведующая отделом электронной микроскопии центральной научно-исследовательской лаборатории Института фундаментальной медицины ПИМУ.

Author information

Alena A. Polovinkina – Assistant, Histology with Cytology and Embryology Department, Privolzhsky Research Medical University. <https://orcid.org/0009-0000-6607-4414>

Marina L. Bugrova – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of Histology with Cytology and Embryology Department, Head of the Electron Microscopy Department, Central Research Laboratory, Institute of Fundamental Medicine, Privolzhsky Research Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-8294-4595>

OSINT-анализ расхождений клинического и патологоанатомического диагноза

А.В. Рагозин

ФГБОУ ВО Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме. Охват аутопсией в странах ОЭСР и в мире неуклонно снижается. Исключение – Российская Федерация и другие страны постсоветского пространства, где он сохраняется на беспрецедентно высоком для остального мира уровне. Это обусловлено разными подходами к использованию аутопсии в управлении качеством медицинской помощи. Страны ОЭСР применяют ограниченный охват клинической аутопсией, используя этот метод преимущественно в сложных случаях, а также для обучения врачей и научных целей. Российская Федерация и другие страны постсоветского пространства во многом сохранили разработанный в СССР инновационный подход, который предусматривает обязательность аутопсии в случае смерти пациента в стационаре с анализом причин расхождения клинического и патологоанатомического диагноза и принятием решений, направленных на улучшение организации медицинской помощи, ее ресурсного обеспечения и подготовки врачей. Тем не менее начиная с 2010 года в системе обязательного медицинского страхования Российской Федерации появилась норма, признающая расхождение клинического и патологоанатомического диагноза дефектом медицинской помощи, который влечет наказание медицинской организации штрафом. Тем самым, расходуя значительные ресурсы на аутопсию и добросовестно расследуя причины госпитальной смертности, медицинская организация наказывает сама себя, теряя стимулы для повышения качества медицинской помощи и программируя рост дефектов в будущем. В рамках исследования проведен OSINT-анализ (Open Source Intelligence, разведка по открытым источникам) использования штрафов и других видов экономических наказаний в странах ОЭСР, БРИКС и СНГ, позволяющий предположить, что Российская Федерация, вероятно, единственная страна в мире, которая превратила расхождение клинического и патологоанатомического диагноза из важного индикатора проблем с организацией, ресурсным и кадровым обеспечением медицинской помощи в стимул для сокрытия этих проблем. Автор предлагает отменить норму о штрафах за расхождение клинического и патологоанатомического диагноза.

Ключевые слова: аутопсия, контроль качества, расхождение клинического и патологоанатомического диагноза, штрафы

Для корреспонденции: Андрей Васильевич Рагозин. E-mail: avragozin@fa.ru

Для цитирования: Рагозин А.В. OSINT-анализ расхождений клинического и патологоанатомического диагноза. Клин. эксп. морфология. 2026;15(2):79–88. DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.79-88.

Финансирование. Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств по государственному заданию Финансового университета при Правительстве Российской Федерации.

Статья поступила 22.12.2025. Получена после рецензирования 26.01.2026. Принята в печать 16.02.2026.

OSINT-analysis of discrepancies between clinical and pathological diagnoses

A. V. Ragozin

Financial University under the Government of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. Autopsy coverage in OECD countries and globally is steadily declining, with Russia and post-Soviet countries having high autopsy coverage. This is due to different approaches to using autopsy in quality management of medical care. OECD countries perform clinical autopsy mainly in complex cases and for medical education and research. Russia and post-Soviet countries have largely retained the approach developed in the USSR, which implies mandatory autopsy following a patient's death in a hospital. This includes analysis of the causes of discrepancies between clinical and pathological diagnoses and the development of measures to improve the organization of medical care, resource allocation, and physician

training. However, since 2010, the compulsory medical insurance system of Russia has treated discrepancies between clinical and pathologic diagnoses as a medical error, subject to significant fines for healthcare organizations. Thus, by investing resources in autopsies and investigating hospital deaths, organizations penalize themselves, discouraging improvements in care and fostering future errors. The study conducted an OSINT analysis of fines and other economic penalties in OECD, BRICS, and CIS countries. The findings suggest that Russia may be the only country that has transformed discrepancies between clinical and pathological diagnoses from an important quality indicator into an incentive to conceal organizational, resource, and staffing problems.

Keywords: autopsy, quality control, discrepancy between clinical and pathological diagnoses, fines

Corresponding author: Andrey V. Ragozin. E-mail: avragozin@fa.ru

For citation: Ragozin A.V. OSINT-analysis of discrepancies between clinical and pathological diagnoses. Clin. exp. morphology. 2026;15(2)79–88 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.79-88.

Funding. The article is based on the results of research carried out at the expense of budgetary funds under the State Assignment of the Financial University under the Government of the Russian Federation.

Received 22.12.2025. **Received in revised form** 26.01.2026. **Accepted** 16.02.2026.

Введение

Аутопсия в современных публикациях по-прежнему регулярно признается золотым стандартом для оценки качества диагностики и медицинской помощи, особенно в контексте расхождений клинического и посмертного диагноза [1–4]. Тем не менее по ряду причин, изложение которых не входит в задачи данной статьи, охват аутопсией неуклонно падает во всем мире, что на фоне сохраняющейся высокой частоты врачебных ошибок на протяжении последних десятилетий вызывает закономерную обеспокоенность как у патологоанатомов, так и у клиницистов [5–10]. Исключение из глобальной негативной тенденции – Российская Федерация и другие страны постсоветского пространства, кото-

рые демонстрируют беспрецедентные для остального мира показатели охвата аутопсией, представленные на рисунках 1 и 2 [11, 12].

Столь значимое отличие в охвате аутопсией в постсоветских странах и в остальном мире обусловлено разными подходами к управлению качеством медицинской помощи. Копируемый сегодня во всем мире подход стран ОЭСР признает очевидную ценность аутопсии, но полагает, что это «медленный и дорогостоящий метод, который, вероятно, не отражает полностью проблемы: лишь небольшое количество диагностических ошибок приводит к смерти <...> неразумно ожидать, что аутопсии будут выполняться регулярно, или полагаться на экстраполяцию их результатов» [13, 14],

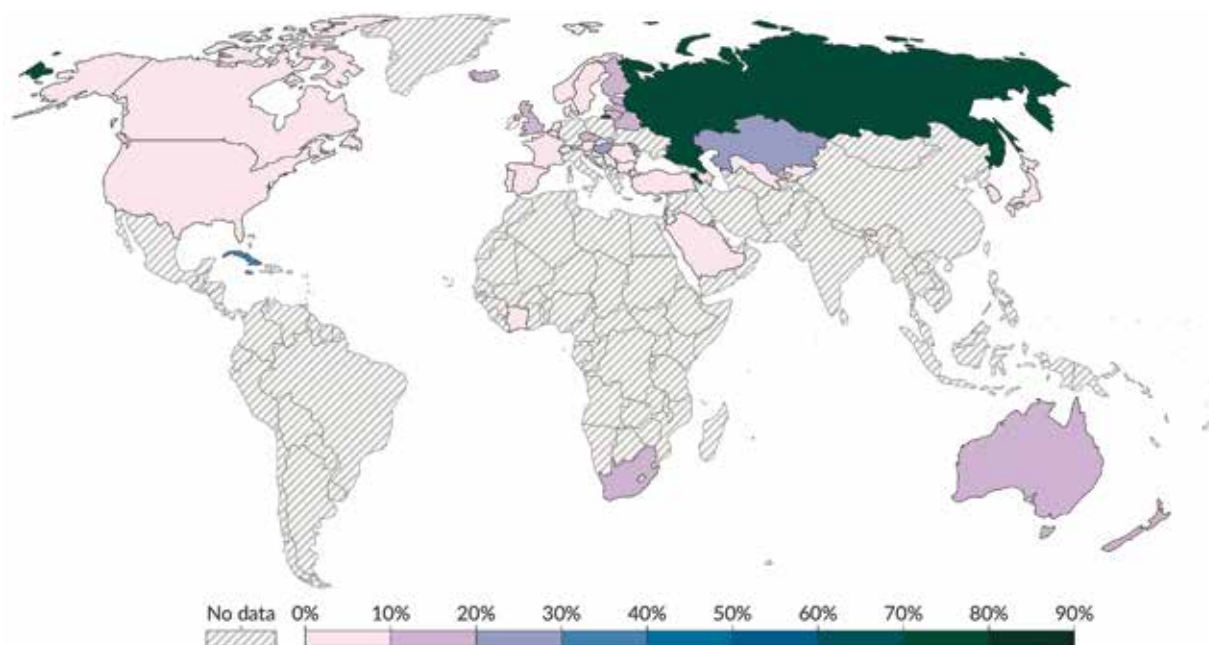


Рис. 1. Уровень проведения аутопсии по странам мира (2022 год). Доля всех смертей, по которым была проведена аутопсия [11]
Fig. 1. Autopsy rates across countries worldwide (2022). Percentage of deaths for which an autopsy was performed [11]

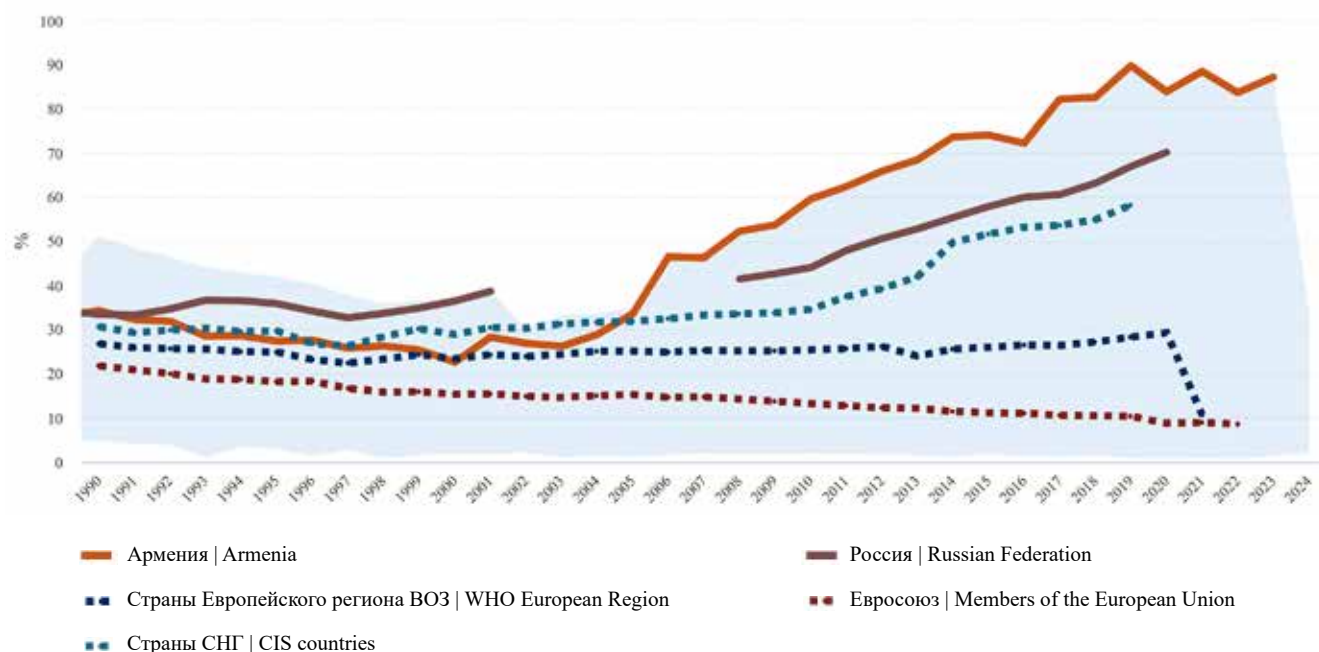


Рис. 2. Доля вскрытий (%) для всех случаев смерти [12]

Fig. 2. Autopsy rate (%) for of all deaths [12]

поэтому аутопсия рассматривается как один из многих источников данных для управления качеством медицинской помощи [15].

С учетом всего сказанного выше до последнего времени попытки интегрировать аутопсию в систему управления качеством и превратить аутопсию в ключевой элемент системы в этих странах имели форму пилотных проектов [16–19]. Их анализ позволяет выделить несколько типовых подходов. Во-первых, это стандартизированный обзор смертей на основе аутопсий с проспективным заполнением чек-листа патологоанатомом и клиницистами (крупные/незначимые диагностические расхождения, ошибки лечения), междисциплинарный разбор каждого случая (патологоанатом, лечащий врач, менеджер по качеству) с классификацией дефектов и формулировкой мер по их профилактике (изменение протоколов, обучение врачей и пр.). [16]. Во-вторых, это попытки систематического учета результатов вскрытий для нужд контроля качества: разработка структуры базы данных для регистрации диагностических расхождений, ятрогенных повреждений, организационных дефектов; ретроспективный анализ серии аутопсий с последующей оценкой частоты значимых ошибок и обсуждением этих данных на комиссиях по качеству [17]. В-третьих, попытки интегрировать данные аутопсии в систематизированные опросники [18].

Анализ доступных зарубежных источников показывает, насколько пока далеки национальные системы здравоохранения стран ОЭСР от созданной в СССР системы, которая сделала аутопсию обязательной в случае смерти пациента, превратив ее в централь-

ный элемент управления безопасностью и качеством медицинской помощи. Начиная с 1935 года (приказ Наркомздрава РСФСР № 641 «О патологоанатомическом деле в лечебных учреждениях») в СССР стала обязательной аутопсия всех умерших в стационарах в сочетании с публичным коллегиальным обсуждением случаев расхождения клинического и патологоанатомического диагноза в ходе клинко-патологоанатомических конференций. На основании материалов, выводов и предложений этих конференций администрация медицинских организаций и государственные органы управления здравоохранением были обязаны разрабатывать и проводить мероприятия по предотвращению и ликвидации выявленных недостатков, допущенных в организации и оказании медицинской помощи больным.

Анализ регулировавших эту работу приказов Минздрава СССР [20–25] показывает, что в отличие от стран ОЭСР, до сих пор не определивших место и роль аутопсии в управлении безопасностью и качеством медицинской помощи, Советскому Союзу удалось создать стройную и логичную систему, которая поощряла активное обсуждение всеми врачами проблем с безопасностью и качеством лечения, рассматривала качество медицинской помощи как качество процессов ее оказания, а диагностические расхождения в первую очередь как проявление латентных организационных, финансовых и ресурсных недостатков системы, но не индивидуальной вины врача. Отсюда системный подход: акцент на анализе и решении проблем в организации, а не на поиске «виновника», изгнание страха, поощрение сотрудников к информационному обмену

о проблемах и их обсуждению, снятие барьеров между отделениями, «встроенность» управления качеством медицинской помощи в процесс ее оказания.

Нетрудно заметить, что эти принципы советского подхода к управлению безопасностью и качеством медицинской помощи опередили свое время и сегодня нашли отражение в современных прогрессивных подходах, например концепции *just culture* (культура справедливости) и модели «швейцарского сыра» (*Swiss cheese model*).

Just culture [26–35] – организационная модель, в которой ошибки рассматриваются прежде всего как результат взаимодействия человеческого поведения и системы, а не как повод для «автоматических» наказаний. Она предполагает, с одной стороны, обязательность расследования не только трагических событий (например, смерть пациента в период лечения), но и всех угрожающих событий (инцидентов). С другой стороны, *just culture* построена на балансе честной, открытой отчетности и обучения на ошибках с дифференциацией между добросовестной ошибкой, рискованным поведением и сознательно небрежным/безрассудным действием (саботажем), для каждого из которых предусмотрен свой тип управленческой реакции. *Just culture* исходно была внедрена в гражданской авиации и обеспечила прорыв в безопасности авиаперевозок, уровень которой на порядки выше, чем сегодня в здравоохранении. Например, по данным IATA (International Air Transport Association – Международная ассоциация воздушного транспорта), в 2024 году во всем мире было проведено около 40,6 млн полетов, в ходе их погибли 244 человек – итого шестеро погибших на 1 млн полетов. Для сравнения, летальность плановой хирургии в странах ОЭСР с высоким доходом составила 5000–10 000 смертей на 1 млн операций (источник: International Surgical Outcomes Study group. *Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries*. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):601–9. DOI: 10.1093/bja/aew316).

В свою очередь, модель «швейцарского сыра» [36–40] описывает безопасность оказания сложных услуг как систему из нескольких слоев защиты (барьеры, процессы, протоколы), каждый из которых имеет «дыры» – локальные слабости. Неблагоприятное событие происходит тогда, когда «дыры» во всех слоях (недостатки процессов, нехватка ресурсов, человеческие ошибки и пр.) временно выстраиваются в одну линию, позволяя ошибке пройти через все барьеры. Задача управления безопасностью и качеством – не искать одного «виновника» (который является конечным слабым звеном, но лишь одним из многих), а прежде всего выявлять и «закрывать» системные отверстия на разных уровнях (процессы, ресурсы, обучение, организация). Модель «швейцарского сыра», как и *just culture*, опирается на информационный обмен с сотрудниками, критически важный в поиске слабых мест. В свою очередь, при

разборе клинической ошибки ищут, какие слои должны были остановить событие и почему они не сработали. Отсюда важность профилактики негативных событий: проектирование барьеров: (сознательно создается несколько независимых защитных слоев) и приоритет системных изменений: выгоднее не «латать» слабое место, а убрать его совсем, изменив процесс. Примером использования модели «швейцарского сыра» может служить разработанный в 2008 году Всемирной организацией здравоохранения контрольный список хирургической безопасности (*Surgical Safety Checklist*): контрольный список из 19 пунктов, направленный на структурирование хирургических процедур путем улучшения коммуникации между членами команды и содействия их взаимопониманию в обеспечении безопасности пациентов.

Таким образом, независимо от того, какой подход к управлению безопасностью и качеством медицинской помощи используется – конвенциональный «западный» или советский, концепция *just culture* и модель «швейцарского сыра», – они все предусматривают отсутствие каких-либо барьеров и наказаний в идентификации врачебных ошибок, поощрение открытого, лишнего страха обмена информацией о проблемах. В противном случае (например, если сотрудники и медицинская организация в целом мотивированы страхом наказаний скрывать проблемы и «хоронить свои ошибки») система управления качеством превращается в малонужную высокочрезмерную бюрократическую надстройку, а масштабные расходы на дорогостоящую аутопсию и труд патологоанатомов обесцениваются.

Представляется, именно такая ситуация сложилась в российской системе обязательного медицинского страхования (ОМС) с 2010 года, когда был принят приказ ФФОМС от 01.12.2010 № 230 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию». Данный приказ утвердил перечень оснований для отказа в оплате медицинской помощи (уменьшения оплаты медицинской помощи), куда вошел раздел 3 («Дефекты медицинской помощи/нарушения при оказании медицинской помощи») с пунктом 3.13, который предусматривал экономические санкции в отношении медицинской организации в случае невыполнения обязательного патологоанатомического вскрытия в соответствии с действующим законодательством.

В настоящее время эта норма продолжает действовать в изложении приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2021 № 231н «Об утверждении порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения», приложение к которому «Перечень оснований для отказа в оплате медицинской помощи (уменьшения оплаты медицинской помощи)»

включает в себя раздел 3 «Нарушения, выявляемые при проведении экспертизы качества медицинской помощи» с пунктом 3.10 «Наличие расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов 2–3 категории, обусловленное непроведением необходимых диагностических исследований, за исключением оказания медицинской помощи в экстренной форме».

Тем самым нормы ОМС сегодня противоречат как советским, так и современным западным принципам управления качеством и стимулируют так называемую оборонительную медицину – формирование модели поведения врача и медицинской организации, при которой диагностические и лечебные решения мотивированы главным образом страхом юридических и экономических претензий, жалоб или репутационных потерь, а не интересами пациента. Наиболее распространенные формы оборонительной медицины – избыточное лечение пациентов (назначение всех предусмотренных клиническими стандартами и рекомендациями исследований, консультаций и процедур независимо от того, насколько они необходимы конкретному пациенту) и избегание методов лечения, связанных с риском [41–46]. Представляется, что к оборонительной медицине следует отнести и такие формы поведения врачей как рекомендации родственникам умершего отказаться от аутопсии под предлогом конфессиональных ограничений, а также формальное отношение к аутопсии патологоанатома, вынужденного в своем заключении учитывать риск масштабного штрафа, который будет наложен на клинику-работодателя.

В силу того что разработчики нормативных новаций в Российской Федерации часто ссылаются на зарубежный опыт, представляется важным уточнить, является ли российская норма экономических санкций в случае расхождения клинического и патологоанатомического диагноза единичным казусом, или такие нормы используются и в других странах. С этой целью исследована распространенность этих норм и практик в странах ОЭСР, БРИКС и СНГ.

Материалы и методы

Объект исследования – системы здравоохранения стран ОЭСР, БРИКС и СНГ. Выдвинута гипотеза, что в которых системах могут в той или иной форме использоваться механизмы экономической ответственности медицинских организаций и/или врачей за расхождение клинического и патологоанатомического диагноза, аналогичные нормам российской системы ОМС. С целью подтверждения или отрицания этой гипотезы проведены OSINT-поиск (Open Source Intelligence, разведка по открытым источникам) и анализ в открытых источниках формализованных норм и признаков применения практик финансовых санкций в указанных системах здравоохранения, в которых расхождение клинического и патологоанатомического диагноза рассматривается как основание для экономической ответственности (штрафа) медицинских организаций.

Исследование проводилось в форме комплексного контент-анализа нормативно-правовых актов, официальных методических документов, отчетов органов государственного управления здравоохранением, а также публикаций международных организаций (ВОЗ, ОЭСР, Всемирный банк и др.), научных и других открытых источников, доступных в интернете. В процессе сбора, предварительной структуризации и интерпретации текстовых данных использовались методы обработки естественного языка и машинного обучения с применением крупной языковой модели искусственного интеллекта (GPT-4-класса), функционирующей в режиме интерактивного экспертного ассистента, при этом все аналитически значимые выводы и классификационные решения подлежали последующей ручной верификации исследователем.

Основная поисковая стратегия включала комбинации ключевых слов, отражающих три смысловых домена: диагностические расхождения: *diagnostic discrepancy*, *autopsy discrepancy*, клинико-патологоанатомическое расхождение, ошибка диагноза, *mismatch between clinical and pathological diagnosis*; экономические и санкционные механизмы: *economic accountability*, *financial sanction*, *payment adjustment*, *financial responsibility of health providers*, финансовые санкции, экономическая ответственность, штраф, корректировка тарифа.

С учетом объекта исследования и характера анализируемых источников поиск осуществлялся преимущественно на официальных языках соответствующих стран, что обусловлено тем, что нормативные правовые акты, подзаконные документы и методические материалы органов управления здравоохранением, как правило, публикуются только на национальном языке и не имеют полных аутентичных переводов. Для каждой юрисдикции формировались отдельные наборы ключевых слов и устойчивых терминологических сочетаний на языке, а также их англоязычные эквиваленты для поиска в международных базах данных. Для разных языков применялись адаптированные синонимические ряды, что позволило учитывать терминологические различия между правовыми и организационными традициями систем здравоохранения (например, различие между терминами *malpractice*, *professional negligence*, *diagnostic error*). Поисковые запросы разрабатывались с учетом национальной юридической и медицинской терминологии, включая различающиеся обозначения диагностических ошибок, аутопсий, финансовых санкций и профессиональной ответственности в правовых системах стран ОЭСР, БРИКС и СНГ. Для каждой группы стран создавались синонимические кластеры ключевых слов (например, варианты терминов, близких по смыслу к «клинико-патологоанатомическое расхождение», «диагностическая ошибка», «экономическая ответственность», «штрафные санкции»), которые комбинировались с указанием типа документа (закон, подзаконный акт, приказ, методические рекомендации

и т.п.). Дополнительно применялись англоязычные запросы, ориентированные на поиск аналитических обзоров и докладов международных организаций, позволяющие верифицировать выявленные национальные нормы. Особое внимание уделялось поиску терминов, встречающихся в сочетании с упоминаниями форм ответственности или санкций внутри нормативных актов. Для этого проводился поиск в контексте (по соседним абзацам или предложениям), что позволяло идентифицировать релевантные упоминания даже при отсутствии прямого термина «экономическая ответственность».

Результаты

1. Страны СНГ (кроме Российской Федерации)

OSINT-анализ не выявил в системах здравоохранения стран СНГ (Азербайджан, Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Таджикистан, Узбекистан) норм, аналогичных российскому механизму ОМС, где расхождение клинического и патологоанатомического диагноза служит формализованным основанием для финансовых санкций к медицинским организациям за конкретный случай лечения. Во всех рассмотренных странах присутствуют механизмы экономической ответственности медорганизаций через:

- бюджетное или страховое (договорное) финансирование с возможностью уменьшения оплаты, удержаний, штрафов и расторжения договоров при нарушении объемов, условий и стандартов оказания помощи;
- общие нормы гражданско-правовой, административной и уголовной ответственности за ненадлежащее оказание помощи и причинение вреда пациенту, применимые к учреждениям и медработникам; диагностические ошибки (в том числе выявленные при аутопсии) рассматриваются как основание для такой ответственности, но не как отдельный тарифный индикатор.

Во всех исследованных странах признается значение клиничко-патологоанатомического контроля и судебно-медицинских экспертиз как инструментов оценки качества диагностики и лечения: существуют приказы и стандарты по патологоанатомической службе, а также нормы, устанавливающие случаи обязательных аутопсий. Имеется заметный массив клиничко-экспертной и медико-правовой литературы по расхождениям диагнозов и их последствиям для ответственности врача и учреждения, где такие расхождения выступают индикатором дефектов помощи. Однако во всех рассмотренных странах диагностические расхождения в основном встроены в клиничко-экспертные, дисциплинарные и юридические механизмы (оценка качества, основания для исков и расследований), а не в прозрачные формулы перерасчета оплаты (штрафа, удержания) по каждому случаю.

Гипотеза о наличии в странах СНГ (кроме России) механизмов экономической ответственности за рас-

хождение клинического и патологоанатомического диагнозов, аналогичных российским правилам ОМС, по результатам OSINT-анализа не подтверждается: выявлены комплексные механизмы экономической ответственности за качество помощи и обширная практика использования аутопсий и диагностических расхождений в клиничко-экспертных и юридических процедурах, но отсутствуют специфические, формально закрепленные тарифные санкции, непосредственно и автоматически привязанные к факту такого расхождения в конкретных случаях лечения.

2. Страны БРИКС (страны-члены, партнеры и приглашенные страны, кроме Беларуси, Узбекистана, Казахстана и России, – Боливия, Бразилия, Вьетнам, Египет, Индия, Индонезия, Иран, Китай, Куба, Малайзия, Нигерия, Объединенные Арабские Эмираты, Саудовская Аравия, Таиланд, Уганда, Эфиопия, ЮАР)

По странам БРИКС в ходе OSINT-анализа не выявлено формализованных механизмов, в которых расхождение клинического и патологоанатомического диагноза служит основанием для финансовых санкций к медицинской организации по конкретному случаю лечения, аналогичных нормативам российской системы ОМС. Во всех исследованных странах БРИКС экономическая ответственность медорганизаций реализуется через договорные и страховые механизмы, которые могут предусматривать уменьшение оплаты, отказ в оплате, штрафы или расторжение договоров при нарушении объемов, правил кодирования, стандартов лечения или условий контрактов; расхождения диагнозов сюда могут входить опосредованно как маркер дефектов помощи, но не выделены как самостоятельный тарифный триггер. Во всех этих странах клинические и судебно-медицинские аутопсии, а также вербальные и минимально инвазивные аутопсии рассматриваются как ключевой инструмент контроля качества диагностики, уточнения причин смерти и медико-правовой оценки. При этом данные аутопсий используются преимущественно для клинического аудита, эпиднадзора, образовательных целей и судебно-медицинской экспертизы; во внедренных платежных реформах они не фигурируют как индикатор, заложенный в формулу оплаты каждого случая лечения или как основание для штрафа.

Таким образом, по странам БРИКС гипотеза о наличии механизмов экономической ответственности, аналогичных российской системе ОМС, не подтверждается. Вместе с тем во всех этих системах диагностические расхождения играют существенную роль в клиничко-экспертных и медико-правовых процедурах и могут опосредованно приводить к экономическим последствиям (через иски, дисциплинарные меры, корректировки контрактов), но не через формальную тарифную связку расхождение диагнозов–уменьшение платежа за случай.

3. Страны ОЭСР (Австралия, Австрия, Бельгия, Великобритания, Венгрия, Германия, Греция, Дания, Израиль, Ирландия, Исландия, Испания, Италия, Канада, Колумбия, Коста-Рика, Латвия, Литва, Люксембург, Мексика, Нидерланды, Новая Зеландия, Норвегия, Польша, Португалия, Республика Корея, Словакия, Словения, США, Турция, Финляндия, Франция, Чехия, Чили, Швейцария, Швеция, Эстония, Япония)

Данные OSINT-поиска и анализа показали, что для стран ОЭСР в совокупности клинико-патологоанатомические расхождения по данным аутопсий остаются частыми и экономически значимыми, но в госпитальном финансировании практически нигде не используются, подобно российской системе ОМС, как формализованный триггер для неоплаты или прямого штрафа за конкретный случай лечения. При этом во всех рассмотренных странах ОЭСР (Европа, Северная Америка, Азия, Латинская Америка, Океания) клиническая аутопсия институционально отнесена к инструментам качества, обучения и статистики причин смерти, а не к платежным индикаторам.

4. Глобальный глубокий OSINT-поиск и анализ на английском языке с целью нахождения стран, использующих механизмы экономической ответственности (штрафы и удержания) в случае расхождения между клиническим и патологоанатомическим диагнозом

По результатам дополнительного глобального англоязычного поиска не выявлено ни одной страны мира, кроме Российской Федерации, где в открытых нормативных или аналитических источниках был бы описан формализованный механизм или случай неоплаты/штрафа из-за расхождения между клиническим и патологоанатомическим диагнозом.

Обсуждение

Данные исследования не подтвердили гипотезу, что в системах здравоохранения 64 исследованных стран СНГ, БРИКС и ОЭСР в той или иной форме используются механизмы экономической ответственности медицинских организаций и/или врачей за расхождение клинического и патологоанатомического диагноза, аналогичные нормам российской системы ОМС, где расхождение между клиническим и патологоанатомическим диагнозом рассматривается как основание либо квалифицирующий признак экономической ответственности медицинских организаций. По результатам дополнительного глобального англоязычного поиска не выявлено ни одной страны мира, кроме Российской Федерации, где в открытых нормативных или аналитических источниках был бы описан формализованный механизм такой экономической ответственности.

Система здравоохранения и его финансирования – вероятно, самый сложный социально-экономический

институт с исключительно масштабной и запутанной правовой базой. OSINT представляется наиболее реалистичным и доступным методом найти ответ на поставленный вопрос, который, однако, в рамках данного исследования сильный, но не абсолютный негативный результат: «не найдено» означает «высокая вероятность отсутствия институционализированного механизма экономической ответственности за расхождение клинического и патологоанатомического диагноза», а не однозначное заключение «его нет».

С одной стороны, следует учитывать общие ограничения OSINT, такие как неполнота и фрагментарность публичного поля. Часть нормативных актов, подзаконных инструкций, внутренних методических писем и судебных решений может не публиковаться в открытых источниках вообще или публиковаться с задержкой. Далее, важно иметь в виду языковые и терминологические вариации. Одни и те же механизмы могут описываться разной лексикой (не «штраф», а «коррекция тарифа», не autopsy, а postmortem examination), что создает риск пропуска слабоструктурированных упоминаний. Наконец, это алгоритмическая селекция: поисковые системы и базы правовых и медицинских текстов ранжируют и фильтруют результаты, что может скрывать редкие, характерные для одного региона документы.

С другой стороны, в рамках данного исследования есть специфические ограничения. Во-первых, узкий объект поиска. Был проведен поиск связи между расхождением клинического и патологоанатомического диагноза и прямым тарифным последствием (штраф/неоплата), но в реальной работе систем здравоохранения санкции могут быть связаны с более широкими индикаторами качества и поэтому могут не выделять аутопсию как отдельный триггер. Например, ошибка в диагнозе может включать в себя расхождение клинического и патологоанатомического диагноза, а может быть установлена и без аутопсии. Во-вторых, в системах финансирования медицинской помощи возможны «внутренние» привязки данных аутопсий без явной фиксации этого в тексте тарифных правил или законов – для поиска таких данных OSINT-метод мало чувствителен. В-третьих, многие процессы в здравоохранении происходят в рамках неформальных практик: нормативная база не предусматривает санкций за расхождения, но на практике они используются, не оставляя устойчивого цифрового следа.

Почему результаты исследования все же заслуживают доверия? Во-первых, негативный результат получен на фоне высокой интернет-заметности других санкционных механизмов: если бы существовали санкции именно за клинико-патологоанатомические расхождения, они с большой вероятностью также были бы отражены в нормативных и аналитических документах. Во-вторых, это масштаб здравоохранения как отрасли, его социальная значимость, огромное число обслуживаемых пациентов, помогающих им врачей

и медицинских организаций, что при статистически значимом использовании норм обязательно должно оставлять электронный след. В-третьих, конвергенция разных классов источников, по которым шел OSINT-анализ. В-четвертых, повторяемость результата по множеству юрисдикций. Для стран с совершенно разными принципами финансирования медицинской помощи населению – США, скандинавские страны, развитые страны Океании и Юго-Восточной Азии, смешанные модели континентальной Европы, переходные системы Латинской Америки и Восточной Европы, страны на территории бывшего СССР – наблюдается один и тот же рисунок: аутопсия – инструмент качества, доказательств, обучения врачей и науки, но не тарифный триггер. В-пятых, это теоретическая согласованность с логикой систем. Схемы финансирования и ответственности развитых стран ОЭСР давно решают задачи качества через другие, более агрегированные индикаторы (исходы, частота осложнений и др.), тогда как привязка нормы к каждому отдельному результату аутопсии создала бы сильные юридические и поведенческие риски, о чем наверняка шла бы дискуссия среди врачей и руководителей здравоохранения с заметным информационным следом.

С точки зрения методологии исследования использованный OSINT-подход не доказывает невозможность существования ограниченных по частоте применения и не описанных в публичных источниках механизмов. При этом наличие масштабного многостранового и рационального по своей логике негативного результата при высокой чувствительности метода к другим видам санкций дает основание предположить, что Российская Федерация, вероятно, является единственной страной в мире, где широко и публично используются институционализированные штрафы за расхождения между клиническим и патологоанатомическим диагнозом. Иначе говоря, эта утвержденная в 2010 году норма здравоохранения Российской Федерации не имеет аналогов в мировом опыте здравоохранения и поэтому ее следует признать казусом.

Заключение

Использование в системе обязательного медицинского страхования экономических санкций (штрафов) за расхождения между клиническим и патологоанатомическим диагнозом (даже с учетом оговорок – обусловленное непроведением необходимых диагностических исследований, за исключением оказания медицинской помощи в экстренной форме) не имеет аналогов в мировом опыте. Данная норма противоречит как советским, так и современным западным подходам к управлению безопасностью и качеством медицинской помощи. Она стимулирует негативное с точки зрения интересов системы здравоохранения поведение медицинских организаций и врачей в рамках оборонительной медицины: стимулы к сокрытию дефектов и проблем, избыточное лечение пациентов,

убеждение родственников умерших пациентов отказываться от аутопсии и формальное проведение этого исследования. Ценность огромной работы патологоанатомической службы по проведению аутопсий в условиях дефицита ресурсов оказывается во многом снижена. Представляется важной отмена вышеуказанной нормы, негативно влияющей как на работу клиницистов и патологоанатомической службы, так и на финансирование медицинских организаций.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Joubert DM, Rossouw SH, Solomon C, Meyer P. Discrepancies between clinical diagnoses and autopsy findings: a comparative study conducted in South Africa. *S Afr Med J*. 2022;112(11):879–82. DOI: 10.7196/SAMJ. 2022.v112i11.15825.
2. van den Tweel JG, Wittekind C. The medical autopsy as quality assurance tool in clinical medicine: dreams and realities. *Virchows Arch*. 2016;468(1):75–81. DOI: 10.1007/s00428-015-1833-5.
3. Khan MA, Verma M. Benefits and future of clinical autopsy: a literature review. *Cureus*. 2025;17(9):e93412. DOI: 10.7759/cureus.93412.
4. Nelson DM, Rowe SJ, Trytell A, Fahy L, Freedman K, Pflaumer A et al. Trends and differences in the rates of autopsy in the United States, 2003 to 2020: a nationwide analysis. *Heart Rhythm* O2. 2025;6(8):1165–74. DOI: 10.1016/j.hrthm.2025.05.020.
5. Aalten CM, Samson MM, Jansen PA. Diagnostic errors: the need to have autopsies. *Neth J Med*. 2006;64(6):186–90. PMID: 16788216.
6. Windeck S, Allgoewer K, von Stillfried S, Triefenbach L, Nie-naber U, Bülow RD et al. Development and progress of the National Autopsy Network (NATON). *Pathologie (Heidelb)*. 2024;45(3):203–10. DOI: 10.1007/s00292-024-01307-8.
7. Waidhauser J, Martin B, Trepel M, Märkl B. Can low autopsy rates be increased? Yes, we can! Should postmortem examinations in oncology be performed? Yes, we should! A postmortem analysis of oncological cases. *Virchows Arch*. 2021;478(2):301–8. DOI: 10.1007/s00428-020-02884-8.
8. Hagen CM, Eriksson U, Schmid K, Flury R, Bode PK. Autopsy rates and diagnostic errors in a Swiss community hospital: a ten-year retrospective analysis. *Virchows Arch*. 2025;487(2):423–32. DOI: 10.1007/s00428-025-04060-2.
9. Grassow-Narlik M, Wessolly M, Friemann J. Autopsy rates in Germany. *Pathologie*. 2017;38(5):422–9. DOI: 10.1007/s00292-017-0340-7.
10. Pakanen L, Keinänen N, Kuvaja P. Presumed adverse events in health care are a frequent indication for medico-legal autopsy in Finland. *Forensic Sci Med Pathol*. 2020;16(1):65–70. DOI: 10.1007/s12024-019-00193-4.
11. Paratz ED, Rowe SJ, Stub D, Pflaumer A, La Gerche A. A systematic review of global autopsy rates in all-cause mortality and young sudden death. *Heart Rhythm*. 2023;20(4):607–13. DOI: 10.1016/j.hrthm.2023.01.008.

12. World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe. Autopsy rate (%) for hospital deaths. European Health for All database (HFA-DB). WHO European Health Information Gateway. Available from: <https://gateway.euro.who.int/en/indicators> (accessed 18.12.2025).
13. Burton JL, Underwood J. Clinical, educational, and epidemiological value of autopsy. *Lancet*. 2007;369(9571):1471–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60376-6.
14. Friberg N, Ljungberg O, Berglund E, Berglund D, Ljungberg R, Alafuzoff I, et al. Cause of death and significant disease found at autopsy. *Virchows Arch*. 2019;475(6):781–8. DOI: 10.1007/s00428-019-02672-z.
15. Winters B, Custer J, Galvagno SM Jr, Colantuoni E, Kapoor SG, Lee H et al. Diagnostic errors in the intensive care unit: a systematic review of autopsy studies. *BMJ Qual Saf*. 2012;21(11):894–902. DOI: 10.1136/bmjqs-2012-000803.
16. Slawomirski L, Kelly D, de Bienassis K, Kallas KA, Klazinga N. The economics of diagnostic safety. *OECD Health Working Papers*. 2023;176. DOI: 10.1787/fc61057a-en.
17. R. Busse, N. Klazinga, D. Panteli, W. Quentin (eds.). Improving healthcare quality in Europe: characteristics, effectiveness and implementation of different strategies. Copenhagen: World Health Organization, European Observatory on Health Systems and Policies; OECD, 2019. Health Policy Series, No. 53. 445 p. DOI: 10.1787/b11a6e8f-en.
18. Early CA, Gilliland MGF, Kelly KL, Oliver WR, Kragel PJ. Autopsy standardized mortality review: a pilot study offering a methodology for improved patient outcomes. *Acad Pathol*. 2019;6:2374289519826281. DOI: 10.1177/2374289519826281.
19. Miller CR, Johnston RD, Blake BH, Aronson JF. The role of autopsy in quality assurance: pilot study of a method for prospective reporting of diagnostic errors discovered at autopsy. *Am J Forensic Med Pathol*. 2023;44(3):166–72. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000857.
20. Early CA, Gilliland MGF, Kelly KL, Oliver WR, Kragel PJ. Autopsy standardized mortality review: a pilot study offering a methodology for improved patient outcomes. *Acad Pathol*. 2019;6:2374289519826281. DOI: 10.1177/2374289519826281.
21. Naik SS, Mohakud NK, Mishra A, Das M. Quality assessment of maternal death review: a pilot study in 10 high priority districts of Odisha State, India. *Indian J Community Med*. 2020;45(2):184–8. DOI: 10.4103/ijcm.IJCM_321_19.
22. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 03.01.1952 № 4. «Инструкция по сличению клинических и патологоанатомических диагнозов». Доступно по адресу: <https://clck.su/fMZCw> (получено 18.12.2025).
Order of the Ministry of Health of the USSR dated January 3, 1952, No. 4. Instructions on comparison of clinical and pathological anatomical diagnoses. Available from: <https://clck.su/fMZCw> (accessed 18.12.2025).
23. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 20.06.1959 № 316 «Об укреплении патологоанатомической службы и повышении ее роли в улучшении качества диагностики и лечения больных». Доступно по адресу: <https://clck.su/TfnhU> (получено 18.12.2025).
Order of the Ministry of Health of the USSR dated June 20, 1959 No. 316 “On strengthening the pathological anatomical service and increasing its role in improving the quality of diagnosis and treatment of patients”. Available from: <https://clck.su/TfnhU> (accessed 18.12.2025).
24. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 31.07.1963 № 395 «О состоянии и мерах по дальнейшему улучшению стационарного обслуживания населения СССР». Доступно по адресу: <https://clck.su/sdLho> (получено 18.12.2025).
Order of the Ministry of Health of the USSR dated July 31, 1963 No. 395 “On the state of inpatient care and measures for its further improvement in the USSR”. Available from: <https://clck.su/sdLho> (accessed 18.12.2025).
25. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 15.10.1970 № 667 «О мерах по совершенствованию патологоанатомической службы». Доступно по адресу: <https://clck.su/FrPdB> (получено 18.12.2025).
Order of the Ministry of Health of the USSR dated October 15, 1970 No. 667 “On measures to improve the pathological anatomical service”. Available from: <https://clck.su/FrPdB> (accessed 18.12.2025).
26. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 25.04.1983 № 375 «О дальнейшем совершенствовании патологоанатомической службы в стране». Доступно по адресу: <https://clck.su/FrPdB> (получено 18.12.2025).
Order of the Ministry of Health of the USSR dated April 25, 1983 No. 375 “On further improvement of the pathological anatomical service in the country”. Available from: <https://clck.su/FrPdB> (accessed 18.12.2025).
27. Приказ Министерства здравоохранения РСФСР от 04.01.1988 № 2 «О состоянии и перспективах развития патологоанатомической службы в РСФСР». Доступно по адресу: <https://clck.su/qVsgL> (получено 18.12.2025).
Order of the Ministry of Health of the RSFSR dated January 4, 1988 No. 2 “On the state and prospects of development of the pathological anatomical service in the RSFSR”. Available from: <https://clck.su/qVsgL> (accessed 18.12.2025).
28. Boysen PG 2nd. Just culture: a foundation for balanced accountability and patient safety. *Ochsner J*. 2013;13(3):400–6. PMID: 24052772.
29. Barkell NP, Snyder SS. Just culture in healthcare: an integrative review. *Nurs Forum*. 2021;56(1):103–11. DOI: 10.1111/nuf.12525.
30. van Baarle E, Hartman L, Rooijackers S, Wallenburg I, Weenink JW, Bal R et al. Fostering a just culture in healthcare organizations: experiences in practice. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):1035. DOI: 10.1186/s12913-022-08418-z.
31. Murray JS, Lee J, Larson S, Range A, Scott D, Clifford J. Requirements for implementing a “just culture” within healthcare organisations: an integrative review. *BMJ Open Qual*. 2023;12(2):e002237. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-002237.
32. Edwards MT. An assessment of the impact of just culture on quality and safety in US hospitals. *Am J Med Qual*. 2018;33(5):502–8. DOI: 10.1177/1062860618768057.
33. Murray JS, Clifford J, Larson S, Lee JK, Sculli GL. Implementing just culture to improve patient safety. *Mil Med*. 2023;188(7-8):usac115. DOI: 10.1093/milmed/usac115.
34. McKay C, Innes S, Hope J. Just culture in healthcare settings: a narrative review of implementation practices and outcomes.

- Australas Psychiatry. 2025;33(6):941–8. DOI: 10.1177/10398562251382461.
35. Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000;320(7237):768–70. DOI: 10.1136/bmj.320.7237.768.
 36. Perneger TV. The Swiss cheese model of safety incidents: are there holes in the metaphor? *BMC Health Serv Res*. 2005;5:71. DOI: 10.1186/1472-6963-5-71.
 37. Larouzee J, Le Coze JC. Good and bad reasons: the Swiss cheese model and its critics. *Safety Science*. 2020;126:104660. DOI: 10.1016/j.ssci.2020.104660.
 38. Seshia SS, Bryan Young G, Makhinson M, Smith PA, Stobart K, Croskerry P. Gating the holes in the Swiss cheese (part I): expanding professor Reason's model for patient safety. *J Eval Clin Pract*. 2018;24(1):187–97. DOI: 10.1111/jep.12847.
 39. Wiegmann DA, Wood LJ, Cohen TN, Shappell SA. Understanding the “Swiss cheese model” and its application to patient safety. *J Patient Saf*. 2022;18(2):119–23. DOI: 10.1097/PTS.0000000000000810.
 40. Liu Y, Yang Y, Jia C, Shi Z. The application progress of Swiss cheese model in safety management of nursing care. *J Biosci Med*. 2024;12:402–10. DOI: 10.4236/jbm.2024.1212032.
 41. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, Breizat AH, Dellinger EP et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med*. 2009;360(5):491–9. DOI: 10.1056/NEJMsa0810119.
 42. Fudickar A, Hörle K, Wilfang J, Bein B. The effect of the WHO Surgical Safety Checklist on complication rate and communication. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(42):695–701. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0695.
 43. Eftekhari MH, Parsapoor A, Ahmadi A, Yavari N, Larijani B, Gooshki ES. Exploring defensive medicine: examples, underlying and contextual factors, and potential strategies to study qualitatively. *BMC Med Ethics*. 2023;24(1):82. DOI: 10.1186/s12910-023-00949-2.
 44. Sekhar MS, Vyas N. Defensive medicine: a bane to healthcare. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3(2):295–6. DOI: 10.4103/2141-9248.113688.
 45. Rajaie S, Azari S, Karimi F. Defensive medicine and healthcare costs: a scoping review. *Med J Islam Repub Iran*. 2024;38:119. DOI: 10.47176/mjiri.38.119.
 46. Miziara ID, Miziara CSMG. Medical errors, medical negligence and defensive medicine: a narrative review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100053. DOI: 10.1016/j.clinsp.2022.100053.

Информация об авторе

Андрей Васильевич Рагозин – кандидат медицинских наук, директор Центра проблем организации, финансирования и межтерриториальных отношений в здравоохранении Института региональной экономики и межбюджетных отношений Финансового университета при Правительстве Российской Федерации.

Author information

Andrey V. Ragozin – Cand. Sci. (Med.), Director of the Center for Problems of Organization, Financing and Inter-Territorial Relations in Healthcare, Institute of Regional Economy and Interbudgetary Relations, Financial University under the Government of the Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0003-4645-8765>