

КЛИНИЧЕСКАЯ и ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

При поддержке Российского общества патологоанатомов

Том 15 | № 4 | 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

Регистрационный номер СМИ:

ПИ № ФС77-83521

от 24 июня 2022 года

© 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

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

Мидибер К.Ю., кандидат мед. наук,
Москва, Россия

Мхитаров В.А., кандидат биол. 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

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

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

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

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

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

Толибова Г.Х., доктор мед. наук,
Санкт-Петербург, Россия

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

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами редакции.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Материалы журнала распространяются на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). Авторы сохраняют за собой авторские права. Воспроизведение материалов в коммерческих целях допускается только с разрешения журнала «Клиническая и экспериментальная морфология».

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MORPHOLOGY

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

With the support of the Russian Society of Pathology

Volume **15** | No **4** | 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

Registration number:

ПИ № ФС77-83521
dated June 24, 2022

© 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

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

Midiber, Konstantin Yu., Cand. Sci. Med.,
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

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.

The journal materials are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0) License. The Authors retain copyright. Commercial use of the materials is allowed only with the permission
of the “Clinical and Experimental Morphology” journal.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
REVIEWS

V.V. Ivanova, O.N. Serebryakova, A.D. Dolbnya,
R.I. Pleshko, F.V. Alyabyev, I.V. Milto
Elastic and muscular organization of the tunica media
in human arteries

5 В.В. Иванова, О.Н. Серебрякова, А.Д. Долбня,
Р.И. Плешко, Ф.В. Алябьев, И.В. Мильто
Эластический и мышечный компонент
средней оболочки артерий человека

Д.В. Гоголева, Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова
Современные представления о состоянии
эндометриально-миометриального соединения
в аспекте аденомиоза

13 D.V. Gogoleva, E.L. Kazachkov, E.A. Kazachkova
Current concepts of the endometrial–myometrial
interface in adenomyosis

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ORIGINAL RESEARCH

Е.А. Коган, С.Т. Авраамова, Г.А. Меерович,
С.Ш. Каршиева, Г.И. Вдовина, И.Г. Меерович,
А.Д. Романовская, Е.Е. Щелокова, Н.В. Жарков,
Т.А. Демура, И.В. Решетов
Гетерогенность раковых стволовых клеток
и сфероидные структуры в различных клеточных
культурах злокачественных опухолей

22 E.A. Kogan, S.T. Avraamova, G.A. Meerovich,
S.Sh. Karshieva, G.I. Vdovina, I.G. Meerovich,
A.D. Romanovskaya, E.E. Shchelokova, N.V. Zharkov,
T.A. Demura, I.V. Reshetov
Cancer stem cell heterogeneity and spheroid structures
in different tumor cell lines

Н.А. Гутырчик, Л.В. Кактурский, Л.М. Михалева,
З.В. Гюева, Д.А. Арешидзе, М.А. Козлова,
А.В. Стоногин
Гисто- и ультраструктурная характеристика
ушек сердца при фибрилляции предсердий

33 N.A. Gutyrchik, L.V. Kakturskiy, L.M. Mikhaleva,
Z.V. Gioeva, D.A. Areshidze, M.A. Kozlova,
A.V. Stonogin
Histological and ultrastructural characteristics
of the atrial appendages in atrial fibrillation

В.С. Сухоруков, Т.И. Баранич, О.В. Вельц,
Д.Н. Воронков, К.М. Окулова, Д.С. Лазарев,
Е.В. Щербак, А.П. Ракиша, В.В. Глинкина
Иммуногистохимическая оценка маркеров
аутофагии в моторных областях головного мозга
пациентов с болезнью Альцгеймера

42 V.S. Sukhorukov, T.I. Baranich, O.V. Velts,
D.N. Voronkov, K.M. Okulova, D.S. Lazarev,
E.V. Shcherbak, A.P. Raksha, V.V. Glinkina
Immunohistochemical analysis of autophagy-associated
proteins in the motor cortex of patients with Alzheimer's
disease

П.А. Ведяпин, М.А. Козлова, К.Ю. Мидибер,
Н.К. Шахпазян, Н.К. Садыхов, А.С. Бучака,
В.П. Черников, Р.В. Деев, Л.М. Михалева
Дифференциальная диагностика
саркомы Капоши и бациллярного ангиоматоза:
от клиники до ультраструктуры

51 P.A. Vedyapin, M.A. Kozlova, K.Yu. Midiber,
N.K. Shakhpazyan, N.K. Sadykhov, A.S. Buchaka,
V.P. Chernikov, R.V. Deev, L.M. Mikhaleva
Differential diagnosis of Kaposi sarcoma
and bacillary angiomatosis: from clinical presentation
to ultrastructure

S. Benbia, Y. Belkhiri, M. Yahia, S. Mouaki Bennani,
K. Yahia, A. Ouadah, A. Chafai, R. Lamraoui
Effects of nanocurcumin on ovarian damage induced
by emerging contaminants: histomorphometrical
and immunohistochemical analysis

62 С. Бенбия, Я. Белхири, М. Яхия, С. Муаки Беннани,
К. Яхия, А. Уада, А. Шафай, Р. Ламрауи
Влияние нанокуркумина на поражение яичников,
индуцированное загрязнителями нового типа:
гистоморфометрический и иммуногистохимический
анализ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ CASE STUDIES

A.A. Rogozina, A.A. Votintsev,
E.D. Khadieva, E.V. Malakhova
Редкий клинический случай веретенноклеточной
карциномы языка: описание и комплексный
клинико-морфологический анализ

71 A.A. Rogozina, A.A. Votintsev,
E.D. Khadieva, E.V. Malakhova
Spindle cell carcinoma of the tongue: a case report
with clinicopathologic and immunohistochemical
findings

A.V. Vinogradov, D.V. Lastochkina,
T.S. Konstantinova, E.V. Rodygina,
S.V. Sazonov
Морфологическая и генетическая характеристика
случая метакронного острого миелоидного лейкоза

78 A.V. Vinogradov, D.V. Lastochkina,
T.S. Konstantinova, E.V. Rodygina,
S.V. Sazonov
Morphological and genetic characteristics
of metachronous acute myeloid leukemia

РЕЦЕНЗИИ BOOK REVIEWS

Рецензия на монографию
Л.М. Михалевой, А.П. Милованова,
А.П. Надеева, Е.Л. Казачкова
«Патологоанатомическая диагностика причин
материнской смертности»

84 “Pathoanatomical diagnosis
of the causes of maternal mortality”
A monograph review
Liudmila M. Mikhaleva, Andrey P. Milovanov,
Aleksandr P. Nadeev, Evgeniy L. Kazachkov

НЕКРОЛОГ OBITUARY

Памяти Анны Георгиевны Бабаевой (1929–2026)

86 In memory of Anna G. Babaeva
(1929–2026)

© Ivanova V.V., Serebryakova O.N., Dolbnya A.D., Pleshko R.I., Alyabyev F.V., Milto I.V., 2026

DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.5-12

Elastic and muscular organization of the tunica media in human arteries

V.V. Ivanova¹, O.N. Serebryakova¹, A.D. Dolbnya¹, R.I. Pleshko¹, F.V. Alyabyev², I.V. Milto^{1,3}

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

³ Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia

Abstract. According to the classical classification, the large arteries located close to the heart are considered elastic, whereas the arteries surrounding and residing within the organs are categorized as muscular. The analysis of longitudinal arterial sections demonstrates a gradual transition from elastic to muscular vessels as the distance from the heart increases. Nonetheless, the available evidence regarding the locations at which structural changes in the human arterial media occur is limited and, in some cases, contradictory. Additionally, the morphological criteria for identifying and classifying hybrid arteries have not yet been established. This review summarizes current morphological findings on the structural changes in the human arterial media throughout the systemic and pulmonary circulation.

Keywords: arteries, tunica media, histology, elastin, smooth muscle cells

Corresponding author: Vera V. Ivanova. E-mail: ivvera92@rambler.ru

For citation: Ivanova V.V., Serebryakova O.N., Dolbnya A.D., Pleshko R.I., Alyabyev F.V., Milto I.V. Elastic and muscular organization in the tunica media in human arteries. Clin. exp. morphology. 2026;15(4)5–12. DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.5-12.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

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

Received 11.03.2026. **Received in revised form** 14.04.2026. **Accepted** 14.05.2026.

УДК: 611.018; 611.13

Эластический и мышечный компонент средней оболочки артерий человека

В.В. Иванова¹, О.Н. Серебрякова¹, А.Д. Долбня¹, Р.И. Плешко¹, Ф.В. Алябьев², И.В. Мильто^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

² ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

³ ФГБУН Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск, Россия

Резюме. Согласно классическому представлению, крупные артерии вблизи сердца относятся к эластическому типу, а околоорганные и внутриорганные к мышечному. Исследование продольных срезов артерий свидетельствует о плавном переходе сосудов эластического типа в мышечный по мере удаления от сердца. Вместе с тем сведения о том, на каком уровне происходит изменение строения средней оболочки артерий человека, немногочисленны и часто противоречивы. Отдельной проблемой морфологии является критерий отнесения артерии к смешанному типу. В обзоре суммированы морфологические данные об изменении строения средней оболочки артерий человека большого и малого кругов кровообращения.

Ключевые слова: артерии, средняя оболочка, гистология, эластин, гладкие миоциты

Для корреспонденции: Вера Владимировна Иванова. E-mail: ivvera92@rambler.ru

Для цитирования: Иванова В.В., Серебрякова О.Н., Долбня А.Д., Плешко Р.И., Алябьев Ф.В., Мильто И.В. Эластический и мышечный компонент средней оболочки артерий человека. Клини. эксп. морфология. 2026;15(4):5–12. DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.5-12.

Данная статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 11.03.2026. **Получена после рецензирования** 14.04.2026. **Принята в печать** 14.05.2026.

Introduction

The structure of the arterial wall is determined by the hemodynamic conditions in which it functions [1]. Based on the features of the tunica media, arteries are classified into three types: elastic, muscular, and hybrid, each one having distinct mechanical properties and vulnerability to pathological changes [2–5].

The overall architecture of the arterial wall remains consistent across all the types, with the key distinguishing feature being the extent to which the muscular and elastic components are developed within the tunica media of the arterial wall. The muscular component consists of vascular smooth muscle cells (SMCs), whereas the elastic one is composed of elastic fibers capable of forming fenestrated elastic membranes, including the internal (IEM), external (EEM), and medial (intermediate) elastic membranes that are interposed among IEM and EEM. The IEM and EEM are fenestrated elastic membranes, with IEM demarcating the boundaries between the tunica intima and media and EEM, between the tunica media and adventitia. In this review, the authors categorize both IEM and EEM as components of the tunica media. Apart from providing elasticity, they act as barriers that limit the movement of substances and cells between adjacent layers of the vessel wall [2]. The fenestrae of the IEM are smaller than those of the medial elastic membranes. In addition to elastic and muscular components, the tunica media contains fibroblasts, mast cells, macrophages, lymphocytes, dendritic cells, adventitial cells, mesenchymal stem cells, collagen fibers, nerve endings, and an amorphous ground substance [6, 7].

Elastic arteries are characterized by a highly developed elastic component within the tunica media (Fig. 1 A), which is composed of numerous concentrically arranged fenestrated elastic membranes interconnected by elastic fibers. Together with the elastic fibers found in other layers of

the arterial wall, the fenestrated elastic membranes and elastic fibers of the tunica media establish a unified elastic structure of the vessel. In the elastic arteries, the IEM and EEM are poorly demarcated, and their density and thickness increase with distance from the heart. In both the innermost and outermost layers of the tunica media, the elastic fibers are primarily oriented longitudinally, whereas in its central layer, they are arranged transversely (circumferentially). Longitudinal elastic fibers prevent arterial tortuosity, whereas transversal elastic fibers provide the elasticity required for reversible radial expansion in response to varying hemodynamic pressures. SMCs and fibroblasts are located between the fenestrated elastic membranes and organized either in a circular pattern or at an angle relative to the longitudinal axis of the vessel. A single layer of SMCs separates adjacent fenestrated elastic membranes. The fenestrated elastic laminae, along with elastic and collagen fibers, as well as SMCs and fibroblasts, are immersed in an amorphous ground substance.

A hybrid type represents a transitional artery type (Fig. 1 B). As arteries become more distant from the heart, the proportion of fenestrated elastic membranes and elastic fibers within the tunica media gradually decreases, while that of SMCs steadily increases. In hybrid arteries, the IEM and EEM are well defined, although the EEM is thinner than the IEM. The tunica media of hybrid type arteries contains fibroblasts, collagen fibers, and an amorphous ground substance.

Muscular arteries are characterized by a highly developed muscular component in the tunica media (Fig. 1 C). The SMCs in the tunica media of muscular arteries are oriented circumferentially, obliquely, or, less commonly, longitudinally. In some muscular arteries, longitudinally oriented SMCs are also present in the tunica intima and adventitia. The elastic component consists of several elas-

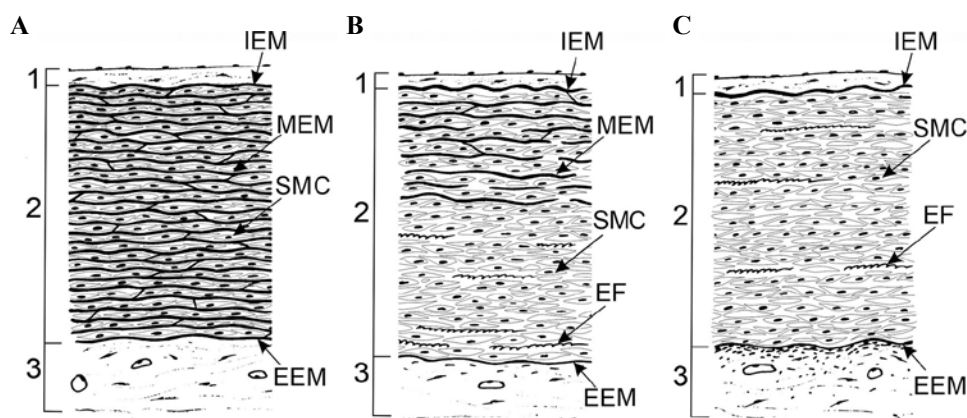


Fig. 1. Microstructure of the arterial wall.

A – elastic artery, B – hybrid artery, C – muscular artery

1 – tunica intima, 2 – tunica media, 3 – tunica adventitia. IEM – internal elastic membrane, EEM – external elastic membrane, MEM – medial elastic membrane, EF – elastic fibers, SMCs – smooth muscle cells

Рис. 1. Микроморфология стенки артерии.

A – артерия эластического типа, B – артерия смешанного типа, C – артерия мышечного типа

1 – внутренняя оболочка, 2 – средняя оболочка, 3 – адвентициальная оболочка артерии. IEM – внутренняя эластическая мембрана, EEM – наружная эластическая мембрана, MEM – эластическая мембрана средней оболочки, EF – эластические волокна, SMC – гладкие миоциты

tic fibers, the IEM, and EEM. The IEM is particularly well developed in muscular arteries; with decreasing arterial diameter, both the size and the number of pores within the IEM increase, whereas their density decreases. In contrast, the EEM is usually less prominent than the IEM and tends to disappear as the arterial diameter decreases; it is also absent in the intracranial and intraosseous arteries [8]. The SMCs, fibroblasts, collagen, and elastic fibers found within the arterial media are situated within the amorphous ground substance.

For educational purposes, hybrid type arteries may be subdivided into two categories: elastic-muscular and muscular-elastic. Elastic-muscular arteries are characterized by a predominance of the elastic component over the muscular one within the tunica media, whereas the opposite pattern is observed in muscular-elastic arteries. At the transition between these subcategories, the elastic and muscular components are present in approximately equal proportions.

In the human body, the tunica media of arteries undergoes gradual morphological changes with increasing distance from the heart, making it difficult to distinct arterial types and the boundaries between elastic, hybrid, and muscular arteries [9, 10]. As a result, the classification of individual arteries remains inconsistent across the scientific literature [11, 12]. Traditionally, arteries have been classified according to the number of elastic membranes or fibers within the tunica media. However, Y. Kato et al. argued that classification should consider not only their quantity but also their relative volume [13].

Given the subjective and often arbitrary delineation of hybrid arteries, examining the structure of the arterial media is crucial for understanding the functional properties of individual vessels and the pathological processes that affect them. Accordingly, this literature review aimed to summarize current knowledge of the structure of the tunica media in arteries of the human systemic and pulmonary circulation. Despite substantial advances in our understanding of arterial structure in experimental animals, comparable data for humans remain limited [14–16]. Furthermore, human anatomy textbooks occasionally describe the structure of analogous animal vessels, which may be confusing.

The literature search was conducted between October 2025 and January 2026 using four electronic databases: eLIBRARY, PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect. The search included the following keywords: “human,” “artery,” “anatomy and histology,” “elastin,” and “smooth muscle cells,” without restrictions on publication date or language.

Human arteries of pulmonary circulation

The pulmonary trunk is traditionally classified as an elastic artery. During fetal development, the pressure in the pulmonary artery is comparable to that in the aorta, and the tunica media of these vessels therefore exhibits similar structural characteristics. At this stage and early postnatal stages, the tunica media of the pulmonary trunk contains densely packed concentric fenestrated elastic membranes.

During the first month of life, pulmonary arterial pressure declines markedly and subsequently remains relatively stable. Over the next two years, the elastic structure of the pulmonary trunk undergoes involution, so that in adults, the tunica media of the pulmonary trunk contains fragmented elastic membranes with numerous ruptures [17]. According to D.B. Antipas et al., the volume fraction of SMCs in the adult pulmonary trunk exceeds that of collagen and elastic fibers. Consequently, they suggest that the human pulmonary trunk during this phase of postnatal ontogenesis can be classified as a hybrid type artery [11].

The right and left pulmonary arteries are classified as elastic arteries. Their tunica media contains numerous fenestrated elastic membranes, which may occasionally be discontinuous, and a thin IEM [17]. Pulmonary arteries with a diameter of approximately 2 mm are categorized as hybrid type arteries: their tunica media includes four or more fenestrated elastic membranes, while the proportion of SMCs progressively increases with decreasing arterial diameter [17]. With further reduction in vessel size, fenestrated elastic membranes within the tunica media disappear, and in arteries smaller than 1 mm in diameter, only the EEM and IEM remain identifiable [18]. Intra-acinar pulmonary arteries are primarily classified as muscular arteries [17].

Human arteries of systemic circulation

The aorta is classified as an elastic artery. Being the longest vessel in the body, it exhibits regional variations in the structure of its tunica media [19, 20]. The tunica media gradually becomes thinner along the length of the aorta, from the arch to the bifurcation. The quantity of fenestrated elastic membranes decreases from 50–60 in the ascending aorta, aortic arch, and descending thoracic aorta to 25–30 in the descending abdominal aorta [21], with a significant reduction in their number below the origin of the renal arteries. Their thickness also decreases with increasing distance from the heart [5]. Notably, various sections of the aortic wall at the bifurcation experience different hemodynamic stresses, which results in distinct structural characteristics. The aortic bifurcation is characterized by a high concentration of elastic fibers [22].

Studies on the human descending abdominal aorta have shown that maturation is accompanied by an increase in the number of fenestrated elastic membranes, a reduction in their thickness, and an expansion of the interlamellar spaces. The composition of the tunica media remains stable between 30 and 45–55 years of age, after which both the quantity and thickness of the fenestrated elastic membranes decline. Throughout the postnatal ontogenesis, the number of SMCs in the tunica media of the wall of the human descending abdominal aorta remains relatively unchanged [23].

All branches of the aorta are classified as elastic arteries at their origin, yet their wall structure gradually changes with increasing distance from the aorta.

The coronary arteries acquire the characteristics of muscular arteries within the first centimeter after their origin

from the aorta. Accordingly, they exhibit well-defined IEM and EEM [8, 19].

The common carotid artery gradually transitions from an elastic type in its proximal segment to a hybrid type at the bifurcation. Proximally, elastic laminae and fibers are evenly distributed throughout the tunica media [13]. In contrast, the carotid sinus contains a higher proportion of SMCs, while the elastic membranes and fibers are concentrated predominantly in the inner half of the tunica media adjacent to the IEM, becoming progressively less abundant toward the EEM.

The internal and external carotid arteries are classified as muscular arteries [24]. The transitions from the elastic wall structure of the common carotid artery to the muscular one of the internal and external carotid arteries is gradual, with the extent of this transition zone differing among individuals. In some cases, the internal and external carotid arteries exhibit muscular characteristics 5 mm distal to the common carotid bifurcation, whereas in others, the transitional segment extends up to 15 mm. Moreover, the length of this segment can differ considerably between the right and left sides of the same individual [25]. In the extracranial part of the internal carotid artery, both the IEM and EEM are present, and a small number of longitudinally oriented elastic fibers are found in the tunica media adjacent to the IEM. A similar organization is observed in the external carotid artery, which is characterized by well-developed IEM and EEM and a limited number of elastic fibers within the tunica media [26]. In contrast, the EEM is absent in the horizontal segment of the cavernous internal carotid artery and its intracranial section.

The EEM is absent in all intracranial arteries. The anterior, middle, and posterior cerebral arteries, together with the anterior and posterior communicating arteries, the basilar artery, and the anterior and posterior inferior cerebellar arteries, are classified as muscular arteries. They are characterized by a well-defined IEM and only a few elastic fibers within the tunica media. The IEM is thinner in the posterior arteries of the cerebral arterial circle than in the anterior arteries [19, 27].

Although the basilar artery is generally classified as a muscular artery, some researchers consider it a hybrid artery. This discrepancy in the classification reflects the considerable morphologic variability of the vessel and the difficulties in distinguishing between hybrid and muscular arteries. Elastic fibers are present within the tunica media, but their distribution varies along the course of the vessel: in the distal (caudal) segment they are primarily concentrated in the inner portion, whereas in the proximal (cranial) segment, they are evenly distributed throughout the tunica media [28].

The subclavian artery is classified as an elastic artery, with elastic membranes and fibers evenly distributed throughout the tunica media [29].

The vertebral artery, the first branch of the subclavian artery, exhibits structural changes along its course. Its proximal (prevertebral) section is characterized as a hybrid

type artery, whereas the remaining segments are muscular. In the proximal segment, both IEM and EEM are present; elastic fibers are predominantly located in the inner half of the tunica media. In the middle segment, the IEM and EEM are retained, although the elastic component of the tunica media is less developed. In the distal segment, which penetrates the meninges and joins the basilar artery, EEM may be inconsistent, thinned, or entirely absent [10].

At its origin from the subclavian artery, the internal thoracic artery is classified as an elastic artery. Its tunica media typically contains approximately 10 fenestrated elastic membranes and both IEM and EEM. In 18% of cases, the vessel maintains its elastic nature throughout its entire length. In the remaining cases, the proximal and distal 20–30% of the artery exhibit a hybrid structure, characterized by 5–7 fenestrated elastic membranes and a predominance of SMCs over the elastic component. In the terminal segment, the wall structure undergoes a gradual or abrupt transition from the hybrid to the muscular type. Therefore, the proximal 1–2 cm of the musculophrenic artery is of the hybrid type, whereas the remainder of the vessel is muscular. The superior epigastric artery is also categorized as muscular [30, 31].

The axillary artery is classified as an elastic artery, but gradually changes to a hybrid structure over a length of up to 3 cm [8]. The brachial artery is, in contrast, a muscular artery [32]; 5 cm proximal to the elbow, it contains a well-defined IEM and a poorly defined EEM. Short elastic fibers are found in the tunica media among the SMCs, with the highest density adjacent to the IEM [33]. The radial and ulnar arteries are likewise muscular arteries and are marked by a well-developed IEM, thin and fragmented EEM, and scattered elastic fibers within the tunica media. In the radial artery, elastic fibers account for up to 18% of the tunica media volume [30, 34].

The wall structure of intercostal arteries varies along their length. Examination of the 4th to 9th intercostal arteries identified three morphological patterns: (1) a transition from the elastic type to the hybrid and subsequently to the muscular type; (2) a transition from the hybrid type to the muscular; (3) a muscular structure maintained throughout almost the entire arterial length. The second pattern is the most common [30].

Bronchial arteries are muscular arteries characterized by a well-defined IEM and a poorly defined EEM. At the level of the large bronchi, histological analysis demonstrates the structural differences between the walls of bronchial and pulmonary arteries, reflecting their muscular and elastic organization, respectively [8].

The celiac trunk is of the muscular type, characterized by a well-developed IEM and a poorly developed EEM [29]. However, within the first centimeter from its origin from the aorta, the tunica media transitions to the hybrid and muscular vessel type [8]. The branches of the celiac trunk are also classified as muscular arteries. For instance, the splenic artery is characterized by a well-developed IEM and a less developed EEM [19, 29, 35].

The histological composition of certain arteries within the common hepatic artery basin has been studied in detail. The common hepatic artery and the gastroduodenal artery are classified as muscular arteries, with well-defined IEM and EEM [30, 35]. The right gastroepiploic artery is also of the muscular type; however, its elastic components vary along its course. The proximal segment contains a well-developed IEM and lacks EEM that appears in the middle segment and becomes well-developed distally [30, 36].

At its origin from the aorta, the superior mesenteric artery has a wall rich in elastic fibers. Over the proximal 1.5–3 cm, however, its structure transitions to the muscular type. This transition is accompanied by a notable reduction in elastin, an increase in the number of SMCs, and the appearance of distinct IEM and EEM. These features become more pronounced towards the curvature and distal regions of the vessel [37]. The jejunal and ileal arteries, together with the arterial arches and the vasa recta originating from them, are muscular arteries [38, 39].

The wall structure of the renal artery changes along its course, transitioning from elastic pattern in the proximal section to the muscular pattern in its distal section. According to J. Janzen et al., this transition occurs within 1 cm of the artery from its origin from the aorta [40]. As a result, the number of elastic membranes and fibers within the tunica media decreases from the proximal to the middle and distal segments. The IEM is present throughout the entire length of the artery, whereas the EEM is only weakly developed in the proximal segment and becomes more prominent in the middle and distal segments. In approximately one-third of cases, longitudinally oriented SMCs are present in the tunica adventitia of the middle and distal segments [41].

The inferior mesenteric artery is classified as a muscular artery [42]. However, detailed histological data on the wall of the inferior mesenteric artery are scarce. Based on the available evidence, its wall is likely to undergo a rapid transition from an elastic to a muscular pattern near its origin from the aorta, similar to the other visceral branches of the abdominal aorta.

The common iliac artery is an elastic artery that transitions into a hybrid one over the first 1–3 cm of its course [8]. During the transition, the IEM and EEM become well-defined [5, 19, 43]. Within the inner two-thirds of the tunica media, thin elastic fibers that are arranged both longitudinally and circumferentially and partially coalesce to form concentric fenestrated elastic membranes, between which longitudinally oriented SMCs are interposed. In contrast, circumferentially oriented SMCs are confined to the outer third of the tunica media [44].

The internal iliac artery is a hybrid artery characterized by a well-developed IEM and a less prominent EEM [5, 43]. Along its course, the vessel gradually acquires the characteristics of a muscular artery, a pattern that is also observed in its branches, which are muscular in type.

In fetuses and newborns, the common iliac artery and the internal iliac artery are classified as elastic arteries,

which is associated with the unique characteristics of fetal circulation [44]. In cases of a single umbilical artery, only the common iliac artery and internal iliac artery giving rise to that vessel exhibit elastic properties; on the contralateral side, they are muscular [1]. In fetuses, the elastic component is distributed unevenly within the vessel wall. A continuous and thick IEM together with multiple fenestrated elastic membranes within the tunica media is present in the lateral wall of the common iliac artery and the dorsomedial wall of the internal iliac artery. In the remaining regions, instead of a well-defined IEM, only a few thin, longitudinally arranged elastic fibers are present; the elastic component of the tunica media contains a thin network of elastic fibers [44]. As maturation progresses, the composition of the tunica media undergoes progressive remodeling: the interlamellar spaces expand, and the number of SMCs increases [1].

The umbilical arteries are muscular arteries with fragmented or completely absent IEM and no EEM [45].

The external iliac artery is a muscular artery with well-developed IEM and EEM [5, 43, 44]. In children aged 3–4.5 years, the tunica media contains only circumferentially arranged SMCs; thereafter, longitudinally oriented SMCs begin to appear in its inner third. The branches stemming from the external iliac artery are classified as muscular arteries. For instance, the inferior epigastric artery is a muscular artery that exhibits prominent IEM and EEM along with a limited quantity of elastic fibers in its tunica media [30, 36, 46].

The femoral, popliteal, peroneal, and posterior tibial arteries are muscular, having well-defined IEM and EEM and a small number of elastic fibers in the tunica media [47].

Clinical significance

The structural organization of the wall and hemodynamic conditions determine the predisposition of different artery types to specific pathological processes. For example, elastic arteries are most susceptible to aneurysms, which is associated with age-related or pathological fragmentation of the elastic frame, including that associated with genetic syndromes [3]. Although aneurysms also occur in muscular arteries, they typically develop at sites of IEM disruption [2, 27]. Atherosclerotic lesions are more common in muscular arteries, especially in areas with increased mechanical stress caused by elevated pressure and disturbed blood flow, such as the coronary arteries and cerebral arteries. Mechanical stress causes damage to the IEM, the integrity of which is important for the separation of substances from the intima to the media, as well as for optimal interaction between endothelial cells and vascular SMCs [2]. The structural features of the arterial wall are taken into account when selecting an autograft for coronary artery bypass grafting [30, 36].

Human arteries exhibit considerable individual variability in their wall structure that undergoes alterations throughout the postnatal phase, enhancing our comprehension of hemodynamic transformations during development.

With aging, arterial elasticity declines following the damage to elastic membranes and the accumulation of collagen fibers [4]. These age-related alterations contribute to the development of vascular diseases and provide important insights into the mechanisms underlying their progression. In addition, growing attention has been directed towards anatomical variations of the arterial system [48–50]. Such variations may lead to unique hemodynamic characteristics and are often accompanied by differences in arterial wall structure [1, 37]. Therefore, detailed knowledge of arterial wall structure is crucial in understanding both normal vascular function and pathological changes.

Conclusion

Human arteries can be subdivided into two distinct types: elastic-muscular arteries, in which the elastic component predominates, and muscular-elastic arteries, in which the muscular component is more prominent. This subclassification facilitates the identification of transitional segments between elastic and muscular arteries and recognition of hybrid type arteries.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References/Литература

1. Meyer WW, Lind J. Iliac arteries in children with a single umbilical artery. Structure, calcifications, and early atherosclerotic lesions. *Arch Dis Child.* 1974;49(9):671–9. DOI: 10.1136/adc.49.9.671.
2. Sims FH, Chen X, Gavin JB. The importance of a substantial elastic lamina subjacent to the endothelium in limiting the progression of atherosclerotic changes. *Histopathology.* 1993;23(4):307–17. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1993.tb01213.x.
3. Halabi CM, Kozel BA. Vascular elastic fiber heterogeneity in health and disease. *Curr Opin Hematol.* 2020;27(3):190–6. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000578.
4. Jadidi M, Razian SA, Habibnezhad M, Anttila E, Kamenskiy A. Mechanical, structural, and physiologic differences in human elastic and muscular arteries of different ages: comparison of the descending thoracic aorta to the superficial femoral artery. *Acta Biomater.* 2021;119:268–83. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.10.035.
5. Liyanage L, Musto L, Budgeon C, Ruddy G, Biggs M, Saratzis A et al. Multimodal structural analysis of the human aorta: from valve to bifurcation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(5):721–30. DOI: 10.1016/j.ejvs.2022.02.005.
6. Aschacher T, Schmidt K, Aschacher O, Eichmair E, Baranyi U, Winkler B et al. Telocytes in the human ascending aorta: characterization and exosome-related KLF-4/VEGF-A expression. *J Cell Mol Med.* 2021;25(20):9697–709. DOI: 10.1111/jcmm.16919.
7. Dolbnya A, Ivanova V, Serebryakova O, Pleshko R, Milto I. Telocytes: history, origin, identification, structure, distribution, and functions. *Histochem Cell Biol.* 2025;163(1):86. DOI: 10.1007/s00418-025-02413-1.
8. Vuong PN, Berry C. Histology of vessels. In: *The Pathology of Vessels.* Paris: Springer, 2002. P. 1–23. DOI: 10.1007/978-2-8178-0786-7_1.
9. Kamenskiy AV, Pipinos II, Carson JS, MacTaggart JN, Baxter BT. Age and disease-related geometric and structural remodeling of the carotid artery. *J Vasc Surg.* 2015;62(6):1521–8. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.10.041.
10. Desai AR, Chavan SK. Histo-morphometric study of various segments of vertebral artery in human cadavers. *Int J Anat Res.* 2019;7(1.1):6102–7. DOI: 10.16965/ijar.2018.415.
11. Antipas DB, Milovanova ZP, Zavalishin NN. The structure and mechanical properties of the human pulmonary trunk and its valves. *Morfologiya.* 1993;104(3-4):73–80. PMID: 7889164.
12. de Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(4):588–94. DOI: 10.1016/S0022-5223(99)70002-4.
13. Kato Y, Mizutani T, Otsuka N, Ezure H, Inoue Y. Quantitative analysis of the elastic fiber in the tunica media at the carotid bifurcation. *Okajimas Folia Anat Jpn.* 2018;95(2):23–27. DOI: 10.2535/ofaj.95.23.
14. Tomášek P, Tonar Z, Grajciarová M, Kural T, Turek D, Horáková J et al. Histological mapping of porcine carotid arteries – an animal model for the assessment of artificial conduits suitable for coronary bypass grafting in humans. *Ann Anat.* 2020;228:151434. DOI: 10.1016/j.aanat.2019.151434.
15. McCreary DD, Skirtich NF, Andraska EA, Tzeng E, McEnaney RM. Survey of the extracellular matrix architecture across the rat arterial tree. *JVS Vasc Sci.* 2021;3:1–14. DOI: 10.1016/j.jvssci.2021.08.001.
16. Serebryakova ON, Ivanova VV, Milto IV. Structural features of the wall of the ascending aorta of premature rats. *Cell Tiss Biol.* 2024;18(2):221–8. DOI: 10.1134/S1990519X23700098.
17. Townsley MI. Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries, and veins. *Compr Physiol.* 2012;2(1):675–709. DOI: 10.1002/cphy.c100081.
18. Aiello VD, Gutierrez PS, Chaves MJ, Lopes AA, Higuchi ML, Ramires JA. Morphology of the internal elastic lamina in arteries from pulmonary hypertensive patients: a confocal laser microscopy study. *Mod Pathol.* 2003;16(5):411–6. DOI: 10.1097/01.MP.0000067685.57858.D7.
19. Nakashima Y, Chen YX, Kinukawa N, Sueishi K. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age. *Virchows Arch.* 2002;441(3):279–88. DOI: 10.1007/s00428-002-0605-1.
20. Concannon J, Dockery P, Black A, Sultan S, Hynes N, McHugh PE et al. Quantification of the regional bioarchitecture in the human aorta. *J Anat.* 2020;236(1):142–55. DOI: 10.1111/joa.13076.
21. Thiene G, Basso C, Della Barbera M. Pathology of the aorta and aorta as homograft. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(7):76. DOI: 10.3390/jcdd8070076.
22. Meyer WW, Kauffman SL, Hardy-Stashin J. Studies on human aortic bifurcation. Part I. Histo-architecture of the bifurcation. *Atherosclerosis.* 1980;37(3):377–88. DOI: 10.1016/0021-9150(80)90142-2.
23. Yuzefovich NA, Studenikina TM, Melnikov IA. Age features of the structural changes in elastic membranes of the abdominal aorta. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus,*

- Medical series. 2017;(3):45–55 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18965846> (accessed 06.03.2026).
24. *Gomes CR, Chopard RP.* A morphometric study of age-related changes in the elastic systems of the common carotid artery and internal carotid artery in humans. *Eur J Morphol.* 2003;41(3-4): 131–7. PMID: 16225264.
 25. *Janzen J, Lanzer P, Rothenberger-Janzen K, Vuong PN.* Variable extension of the transitional zone in the medial structure of carotid artery tripod. *Vasa.* 2001;30(2):101–6. DOI: 10.1024/0301-1526.30.2.101.
 26. *Kinoshita H, Umezawa T, Omine Y, Kasahara M, Rodríguez-Vázquez JF, Murakami G et al.* Distribution of elastic fibers in the head and neck: a histological study using late-stage human fetuses. *Anat Cell Biol.* 2013;46(1):39–48. DOI: 10.5115/acb.2013.46.1.39.
 27. *Trushel NA, Pivchenko PG, Melnikov IA.* Structural peculiarities of the wall of the vessels of the cerebral arterial circle in the area of bifurcations in people of different age. *Morfologiya.* 2012;142(5):39–43 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17951511> (accessed 06.03.2026).
 28. *Gudiene D, Baltrusaitis K, Rackauskas M.* Features of elastic tissue staining and its arrangement in the wall of human basilar artery. *Medicina (Kaunas).* 2003;39(10):946–50. PMID: 14578635.
 29. *Federici D, Torii S, Ciuffreda M, Galletti L, Lorini L, Bonanomi E et al.* Coronary pathology of inherited generalized arterial calcification of infancy: a case report. *Cardiovasc Pathol.* 2018;36:15–9. DOI: 10.1016/j.carpath.2018.05.001.
 30. *van Son JAM, Smedts FMM, Yang CQ, He GW.* Histology and comparison of arterial grafts used for coronary surgery. In: GW He (ed.). *Arterial grafting for coronary artery bypass surgery.* Berlin, Heidelberg: Springer, 2006. P. 3–16. DOI: 10.1007/3-540-30084-8_1.
 31. *Muradov MM, Molochkov AV, Ivanova AG, Fedorov DN, Sidorov RV, Zhbanov IV et al.* Morphology internal thoracic artery in patients with coronary artery disease in different age groups. *Bulletin of Pirogov National medical & surgical center.* 2015;10(4):11–18 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26506834> (accessed 06.03.2026).
 32. *Hartman PC, Xhakaza NK.* The prevalence of the tortuous upper limb arteries and its effects on the histological structure of the arterial walls. *Int J Morphol.* 2025;43(3):908–13. Available from: https://intjmorphol.com/wp-content/uploads/2025/06/Art_27_433_2025.pdf (accessed 06.03.2026).
 33. *Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS.* Atherosclerosis in the human brachial artery. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(2):318–22. DOI: 10.1016/s0735-1097(96)00474-3.
 34. *Gaudino M, Crea F, Cammertoni F, Mazza A, Toesca A, Massetti M.* Morpho-functional features of the radial artery: implications for use as a coronary bypass conduit. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(5): 1875–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.06.101.
 35. *Kimani SM, Ogeng'o JA, Saidi H, Ndung'u B.* Comparative intimal-media morphology of the human splenic and common hepatic arteries. *J Morphol Sci.* 2011;28(1):52–6. Available from: https://www.researchgate.net/publication/236159357_Comparative_intimal-media_morphology_of_the_human_splenic_and_common_hepatic_arteries (accessed 06.03.2026).
 36. *van Son JA, Smedts F, Vincent JG, van Lier HJ, Kubat K.* Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99(4):703–7. PMID: 2319794.
 37. *Mei J, Yu H, Qin L, Zhang J, Xu H, Xue T et al.* Multimodal study of the superior mesenteric artery wall. *Ann Vasc Surg.* 2024;102:92–100. DOI: 10.1016/j.avsg.2023.11.031.
 38. *Conley D, Hurst PR, Stringer MD.* An investigation of human jejunal and ileal arteries. *Anat Sci Int.* 2010;85(1):23–30. DOI: 10.1007/s12565-009-0047-9.
 39. *Jia Z, Mei J, Ding W, Zhao X, Gong W, Yu H et al.* The pathogenesis of superior mesenteric artery dissection: an in-depth study based on fluid-structure interaction and histology analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;226:107187. DOI: 10.1016/j.cmpb.2022.107187.
 40. *Janzen J, Lanzer P, Rothenberger-Janzen K, Vuong PN.* The transitional zone in the tunica media of renal arteries has a maximal length of 10 millimetres. *Vasa.* 2000;29(3):168–72. DOI: 10.1024/0301-1526.29.3.168.
 41. *Mompeó-Corredera B, Hernández-Morera P, Castaño-González I, Quintana-Montesdeoca MDP, Mederos-Real N.* Regions of the human renal artery: histomorphometric analysis. *Anat Cell Biol.* 2022;55(3):330–40. DOI: 10.5115/acb.22.072.
 42. *Sakamoto W, Yamada L, Suzuki O, Kikuchi T, Okayama H, Endo H et al.* Microanatomy of inferior mesenteric artery sheath in colorectal cancer surgery. *J Anus Rectum Colon.* 2019;3(4): 167–74. DOI: 10.23922/jarc.2019-016.
 43. *Kazim M, Razian SA, Zamani E, Varandani D, Shahbad R, Zolfaghari Sichani A et al.* Mechanical, structural, and morphological differences in the iliac arteries. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2024;155:106535. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2024.106535.
 44. *Meyer WW, Lind J.* Calcifications of iliac arteries in newborns and infants. *Arch Dis Child.* 1972;47(253):364–72. DOI: 10.1136/adc.47.253.364.
 45. *Stehbens WE, Wakefield JS, Gilbert-Barness E, Zuccollo JM.* Histopathology and ultrastructure of human umbilical blood vessels. *Fetal Pediatr Pathol.* 2005;24(6):297–315. DOI: 10.1080/15227950500503660.
 46. *Barner HB, Naunheim KS, Fiore AC, Fischer VW, Harris HH.* Use of the inferior epigastric artery as a free graft for myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(3):429–37. DOI: 10.1016/0003-4975(91)90902-3.
 47. *Struczevska P, Razian SA, Townsend K, Jadidi M, Shahbad R, Zamani E et al.* Mechanical, structural, and physiologic differences between above and below-knee human arteries. *Acta Biomater.* 2024;177:278–99. DOI: 10.1016/j.actbio.2024.01.040.
 48. *Pandey SK, Bhattacharya S, Mishra RN, Shukla VK.* Anatomical variations of the splenic artery and its clinical implications. *Clin Anat.* 2004;17(6):497–502. DOI: 10.1002/ca.10220.
 49. *Rybakov AG, Loshkarev IA, Machinsky PA, Plotnikova NA.* Variant anatomy of aortic arch branches. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2018;2(2):35–36 (In Russ.). DOI: 10.17116/operhirurg20182235.
 50. *Gayvoronsky IV, Bykov PM, Gayvoronskaya MG, Sinenchenko GI, Semenova AA.* The variant anatomy of the celiac trunk and its branches in adult men and women with various body shape. *Morphological newsletter.* 2020;28(2):32–40 (In Russ.). DOI: 10.20340/mv-mn.2020.28(2):32-40.

Author information

Vera V. Ivanova – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-2530-1112>

Olga N. Serebryakova – Assistant, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-2924-0724>

Andrey D. Dolbnya – 3rd-year Graduate Student, Assistant, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University.
<https://orcid.org/0009-0007-5310-6318>

Raisa I. Pleshko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-6476-9826>

Fedor V. Alyabyev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Forensic Medicine Department, Institute of Professional Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-4438-1717>

Ivan V. Milto – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University; Deputy Director for Research, Seversk Biophysical Research Center.
<https://orcid.org/0000-0002-9764-4392>

Информация об авторах

Вера Владимировна Иванова – кандидат биологических наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета.

Ольга Николаевна Серебрякова – ассистент кафедры морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета.

Андрей Дмитриевич Долбня – аспирант третьего года обучения, ассистент кафедры морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета.

Раиса Ивановна Плешко – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета.

Федор Валерьевич Алябьев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины Института профессионального образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Иван Васильевич Мильто – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета, заместитель директора по научной работе Северского биофизического научного центра.

Современные представления о состоянии эндометриально-миометриального соединения в аспекте аденомиоза

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

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

Резюме. Аденомиоз – распространенное заболевание матки, механизмы развития которого остаются недостаточно изученными. В последние годы активно исследуют состояния пограничной зоны между эндометрием и миометрием – эндометриально-миометриального соединения, где происходят ключевые процессы тканевого преобразования. Цели обзора – систематизация и критическая оценка современных данных о причинах, характере и роли трансформаций эндометриально-миометриального соединения в патогенезе аденомиоза и путях ремоделирования этой зоны.

Поиск публикаций выполнен в базах eLIBRARY и PubMed за 2016–2025 годы. Проанализированы работы, посвященные вопросам фиброзного ремоделирования эндометриально-миометриального соединения, воспалительному, иммунному, нейроангиогенному звеньям патогенеза трансформаций этой зоны, а также молекулярной регуляции процессов с участием микроРНК. Показано, что структурно-функциональные изменения эндометриально-миометриального соединения при аденомиозе могут во многом обуславливать нарушения репродуктивной функции женщин. Несмотря на значительный интерес к этой гистологической зоне матки и механизмам ее трансформации при аденомиозе, результаты многочисленных исследований остаются противоречивыми, что требует дальнейшего изучения проблемы.

Ключевые слова: аденомиоз, эндометриально-миометриальное соединение, эпителиально-мезенхимальный переход, ангиогенез, нейрогенез, микроРНК, бесплодие

Для корреспонденции: Дарья Витальевна Гоголева. E-mail: kazarcevadariya@mail.ru

Для цитирования: Гоголева Д.В., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Современные представления о состоянии эндометриально-миометриального соединения в аспекте аденомиоза. Клини. эксп. морфология. 2026;15(4):13–21. DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.13-21.

Данная статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 02.04.2026. Получена после рецензирования 28.04.2026. Принята в печать 14.05.2026.

Current concepts of the endometrial–myometrial interface in adenomyosis

D.V. Gogoleva, E.L. Kazachkov, E.A. Kazachkova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract. Adenomyosis is a common uterine disorder whose mechanisms of development remain insufficiently understood. In recent years, the endometrial–myometrial interface, where key processes of tissue remodeling occur, has received increasing attention. This review aimed to systematically synthesize and critically evaluate current evidence on the causes, features, and pathogenetic role of alterations in the endometrial–myometrial interface in adenomyosis, as well as the mechanisms underlying remodeling in this region. We analyzed papers from eLIBRARY and PubMed databases published between 2016 and 2025 and addressing fibrotic remodeling of the endometrial–myometrial interface; inflammatory, immune, and neuroangiogenic mechanisms of its transformation; and molecular regulation involving microRNAs. Structural and functional changes of the endometrial–myometrial interface in adenomyosis may substantially contribute to impaired female reproductive function. Despite growing interest in the endometrial–myometrial interface and its transformation in adenomyosis, available findings remain inconsistent and require further investigation.

Keywords: adenomyosis, endometrial–myometrial interface, epithelial–mesenchymal transition, angiogenesis, neurogenesis, microRNA, infertility

Corresponding author: Darya V. Gogoleva. E-mail: kazarcevadariya@mail.ru

For citation: Gogoleva D.V., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A. Current concepts of the endometrial–myometrial interface in adenomyosis. Clin. exp. morphology. 2026;15(4)13–21 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.13-21.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

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

Received 02.04.2026. **Received in revised form** 28.04.2026. **Accepted** 14.05.2026.

Введение

Аденомиоз – патология матки, при которой железы и строма эндометрия выявляются в миометрии. Несмотря на значительное число исследований, механизмы развития заболевания до сих пор остаются предметом дискуссий. Существующие модели не полностью объясняют, как эндометрий проникает в миометрий, почему болезнь прогрессирует и почему клинические проявления, в том числе боль и нарушения репродуктивной функции, так различаются у разных пациенток. Эндометриоз и аденомиоз имеют сходные гистологические признаки и общие механизмы развития, однако локализация очагов аденомиоза в миометрии обуславливает ряд морфологических и клинических особенностей, включая более выраженное влияние на репродуктивную функцию [1–4]. По современным представлениям, аденомиоз рассматривают не только как локальное проникновение эндометрия в миометрий, но и как результат хронического ремоделирования пограничной зоны между ними, включающего воспалительные, механические, гормональные и нейроангиогенные механизмы [5, 6].

В зарубежной литературе для обозначения субэндометриального миометрия много лет применялся термин «архимиометрий» [7], а позднее G. Leyendecker et al. [8] для обозначения этой зоны предложили понятия «архиметра» и «неоархиметра». В современной англоязычной литературе эта зона обозначается как endometrial–myometrial interface (EMI, граница раздела эндометрия и миометрия) либо как junctional zone (JZ, соединительная зона) [9, 10]. Вместе с тем эти термины не являются синонимами: если EMI обозначает гистологическую зону контакта эндометрия и миометрия, то JZ указывает на слой внутреннего миометрия, прилежащего к эндометрию, причем толщина этого слоя в норме различна и может достигать 12 мм [11].

В русскоязычной литературе единого термина для обозначения пограничной зоны между эндометрием и миометрием до сих пор нет, встречаются такие словосочетания как «эндометриально-миометриальный интерфейс», «переходная зона», «субэндометриальный миометрий» [12, 13]. Нам представляется, что наиболее точным термином, отражающим сущность данной гистологической зоны, включающей как базальный

эндометрий, так и прилежащий к нему внутренний миометрий, является «эндометриально-миометриальное соединение» (ЭМС), который использовался ранее и другими авторами [14–17]. Именно в этой зоне реализуются процессы хронического ремоделирования, лежащие в основе развития аденомиоза. Однако выяснение причин и характера трансформаций ЭМС, раскрытие их роли в генезе аденомиоза, формировании клинических проявлений этого заболевания и связанных с ним репродуктивных расстройств до сих пор остаются весьма далекими от завершения.

Цели обзора – систематизация и критическая оценка современных данных о причинах, характере и роли трансформаций ЭМС в патогенезе аденомиоза и путях ремоделирования этой зоны.

Поиск литературы выполнен в базах данных eLIBRARY и PubMed на русском, английском и немецком языках за 2016–2025 годы с акцентом на исследованиях 2020–2025 годов. Отдельные более ранние публикации включены в обзор в связи с их значением для формирования представлений о терминологии и основных патогенетических концепциях аденомиоза.

Факторы трансформации ЭМС в генезе аденомиоза

Аденомиоз характеризуется проникновением желез и стромы базального слоя эндометрия в миометрий с последующим формированием вала перигландулярно расположенных гипертрофированных миоцитов и фиброзной ткани [18]. Внутренний миометрий отличается плотными гладкомышечными пучками и развитой сосудистой сетью, что делает его чувствительным к гормональным колебаниям [5].

Фактор повторяющихся микротравм ЭМС. G. Leyendecker et al. [8] показали, что аденомиоз может быть следствием повторяющихся микротравм архиметры. В рамках гипотезы TIAR (tissue injury and repair, повреждение и восстановление тканей) авторы предположили, что повышенный уровень эстрогенов активирует сигнальные пути Wnt/ β -катенин, RhoA/ROCK и циклооксигеназы-2, усиливая экспрессию окситоциновых рецепторов и перистальтическую активность архиметры. Гиперперистальтические сокращения тканей в проекции ЭМС вызывают микроповреждения эндометрия, через которые железы базального слоя

проникают в миометрий, индуцируя регенерацию и фиброз [19].

Тем не менее гипотеза TIAR сегодня подвергается критике: анализ доступных данных не выявил убедительных доказательств патологической гиперперистальтики и дискоординации сокращений тканей зоны ЭМС у женщин с аденомиозом [20]. К тому же значимая перистальтика обнаруживается далеко не у всех пациенток, что указывает на участие в этих сложных процессах генетических, иммунных и эпигенетических факторов.

Фактор фиброза. Важным звеном патогенеза аденомиоза принято считать фиброзное remodelирование тканей. Показано [21], что при аденомиозе макрофаги могут переходить из провоспалительного фенотипа (M1) в профиброзный фенотип (M2), способствуя при этом в межклеточных взаимодействиях усилению синтеза коллагена. В ряде исследований [22, 23] в фибробластах зоны ЭМС выявлена продукция TGF- β 1 (transforming growth factor, трансформирующий фактор роста) и компонентов внеклеточного матрикса. Вместе с тем существуют и противоположные данные [24], не подтвердившие повышение уровня TGF- β 1 в эктопированном эндометрии. Наконец, имеются публикации о роли тромбоцитов в формировании фиброзных изменений вокруг внедрившегося в миометрий эндометрия. В зону альтерации мигрируют тромбоциты, которые активируют гипоксия-индуцибельный фактор (HIF-1 α) и индуцируют локальный синтез эстрогенов через NF- κ B/TGF- β 1 путь, стимулируя эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и инвазию эндометрия [25], а также выделяют тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), интерлейкины (IL) IL-8 и IL-1 β , потенцируя ангиогенез и трансдифференцировку фибробластов в миофибробласты [20].

Фактор эпителиально-мезенхимального перехода. Помимо механических повреждений и фиброза ЭМС важную роль в инвазивности эндометриальных клеток играют иные клеточно-молекулярные процессы, прежде всего ЭМП. В ходе ЭМП клетки утрачивают свойства эпителиоцитов и приобретают мезенхимальные маркеры и подвижность. Так, сигнальные каскады TGF- β 1/Smad3, Notch1/Numb/Snail, E2/Slug/VEGF запускают при аденомиозе кадгериновое переключение (снижение представительства E-кадгерина с повышением N-кадгерина и усилением активности α -гладкомышечного актина, α -smooth muscle actin, α -SMA) [26]. В исследовании В.А. Печениковой и соавт. [27] в гетеротопиях и эутопическом эндометрии выявлены признаки ЭМП-ассоциированного remodelирования: повышенная иммуногистохимическая реакция на маркеры инвазии и мезенхимального фенотипа (виментин, матриксная металлопротеиназа 9-го типа, MMP9), различавшиеся между поверхностными и глубокими очагами аденомиоза и зависевшие от фазы менструального цикла, что указывало

на динамичность и гетерогенность анализируемого процесса.

Экспериментальные данные подтверждают существование гормон-индуцированного ЭМП: эстрадиол усиливает ЭМП-фенотип эндометриальных клеток, а повышенное содержание нейропиллина-1 (neuropilin-1, NRP1) сопровождается снижением E-кадгерина/окклюдина, увеличением N-кадгерина/ α -SMA и усилением миграции эндометриальных желез и цитогенной стромы; вместе с тем подавление продукции NRP1 ослабляет ЭМП через путь TGF- β 1/Smad3 [28]. Показано [29], что SMOC2 (SPARC-related modular calcium-binding protein 2, секретируемый матрицеллюлярный кальций-связывающий белок 2) повышен в очагах аденомиоза и сопровождается повышением уровня N-кадгерина, α -SMA и MMP9 при снижении E-кадгерина. О.В. Зайратянц и соавт. [30] также выявили повышение иммуногистохимической реакции на белки MMP2 и MMP9 в эутопическом и эктопическом эндометрии, что коррелирует с инвазивной активностью и указывает на участие металлопротеиназ в деградации экстрацеллюлярного матрикса.

Несмотря на признание роли ЭМП в инвазии эндометриальных клеток, результаты исследований остаются разнородными, что во многом связано с использованием различных панелей маркеров и требует строгой стандартизации подходов.

Фактор воспалительного микроокружения. Реализация инвазивного потенциала эндометриальных клеток невозможна вне воспалительного микроокружения. Остается дискуссионным, является ли воспаление первичным драйвером аденомиоза или оно представляет собой вторичный ответ на инвазию базального слоя эндометрия в миометрий в зоне ЭМС. Современные данные указывают на выраженную перестройку иммунного ландшафта при аденомиозе, включая изменения субпопуляций макрофагов и активацию фиброзассоциированных путей [18]. Вместе с тем исследования последних лет показывают важную роль метаболического истощения иммунных клеток и перераспределения их популяций в очагах аденомиоза, что ставит под сомнение упрощенную связь M2-макрофагов с фиброзным remodelированием и указывает на более сложную динамику иммунного ответа [31, 32].

Некоторые исследователи считают, что иммунный компонент патогенеза аденомиоза целесообразно рассматривать в более широкой парадигме эндометриоза. Так, О.И. Пацап и соавт. [33], J. Zhou et al. [34] доказали участие макрофагов, Т-клеток, провоспалительных цитокинов, различных цитокиновых субфенотипов воспаления в очагах эндометриоза. Кроме того, отмечены изменения фенотипа моноцитов и лимфоцитов с их частичной нормализацией на фоне прогестагенной терапии [35]. При этом прямое экстраполирование этих данных на проблему аденомиоза, вероятно, ограничено.

Особый интерес вызывает участие тучных клеток в генезе аденомиоза. Активность тучных клеток рас-

считается как маркер боли, что связано с их локализацией рядом с нервными волокнами и сосудами и способностью выделять широкий спектр медиаторов, влияющих как на ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, так и на рост и сенсибилизацию нервных окончаний [36]. Показано [37], что мифепристон уменьшает дегрануляцию тучных клеток и плотность нервных волокон в очагах аденомиоза, это сопровождается снижением выраженности дисменореи.

Фактор нейрогенеза. В одном из современных обзоров литературы [38] подчеркивается, что хроническая тазовая боль, имеющая сложный нейроиммунный генез, формируется вследствие сочетания периферической сенсибилизации, локального воспаления и активации нейротрофических сигнальных путей. Авторы акцентируют внимание на роли NGF, провоспалительных цитокинов и нейропептидов, а также обсуждают перспективы использования нейромаркеров для уточнения механизмов боли и градации пациенток в отношении планируемого лечения.

Изучение сенсорных нервных волокон, содержащих кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP), показало, что этот медиатор, выделяемый болевыми нервными окончаниями, стимулирует превращение CD140b+ CD146+ фибробластов в клетки, активно образующие соединительную ткань [39, 40]. При блокировании взаимодействия CGRP с его рецептором выраженность фиброза уменьшалась, а фертильность в экспериментальной модели на мышах восстанавливалась.

В механизмах развития аденомиоза упоминают важное патогенетическое звено вегетативной, преимущественно симпатической, регуляции формирования этого патологического процесса. Данная патогенетическая цепочка представлена повышением количества рецепторов нейрокина, кальцитонин-ген-связанного рецептора, рецептор-модифицирующего белка и $\beta 2$ -адренорецептора при снижении $\alpha 7$ -никотинового ацетилхолинового рецептора; при этом выраженность дисменореи коррелирует с количеством $\beta 2$ -адренорецепторов [41]. Исследования, в которых были бы представлены результаты изучения нервных волокон непосредственно в зоне ЭМС, единичны, что существенно ограничивает возможность сопоставления данных. Так, G. Yadav et al. [42] с помощью маркера PGP9.5 показали наличие нервных волокон в функциональном слое и в области ЭМС у пациенток с эндометриозом, аденомиозом и миомой матки. При этом плотность нервных волокон коррелировала с интенсивностью боли по визуально-аналоговой шкале лишь в группе эндометриоза, а в группах аденомиоза и миомы матки такие корреляции отсутствовали.

Фактор ангиогенеза. Формирование и развитие нервных волокон требуют сосудистой поддержки. Многие медиаторы воспаления одновременно стимулируют рост нервов и сосудистых коммуникаций в зоне ЭМС. M.J. Harmsen et al. [43] установили, что при аденомиозе увеличивается плотность кро-

веносных и лимфатических сосудов в эктопическом эндометрии, а это облегчает транспорт клеток и медиаторов воспаления. Вместе с тем авторы показали, что доля зрелых сосудов снижается вследствие уменьшения перицитов, а сосудистая сеть становится хрупкой, обуславливая склонность к кровотечениям и кровоизлияниям. Сходное повышение сосудистой плотности описано и при глубоком инфильтративном эндометриозе [44].

В исследовании В.Е. Радзинского и соавт. [45] показано, что при аденомиозе с хронической тазовой болью иммуногистохимическая реакция на белок VEGF в эпителии эктопического эндометрия, строме и гладкомышечных клетках миометрия значительно выше, чем при безболевого формации заболевания, что указывает на участие этого маркера ангиогенеза в формировании болевого синдрома. Подобные изменения количества ангиогенных маркеров и перестройка сосудистой сети выявлены и при узловатой форме аденомиоза [46]. В целом усиление иммуногистохимической реакции факторов ангиогенеза, прежде всего VEGF и его рецепторов, рассматривается сегодня как важное звено патогенеза аденомиоза и потенциальная мишень таргетной терапии.

МикроРНК-ассоциированная регуляция ремоделирования ЭМС

Несмотря на растущий объем данных о роли микроРНК в генезе аденомиоза, их характер и уровень непосредственно в зоне ЭМС остаются малоизученными. Эта гормонально чувствительная зона участвует в проникновении базального эндометрия в миометрий, фиброзировании и сосудистой перестройке, что делает ее потенциальной мишенью микроРНК-опосредованных сигнальных путей.

Показано [47], что микроРНК, ассоциированные с аденомиозом, усиливают миграцию эндометриальных клеток через повышение количества металлопротеиназ (ММП2 и ММП9), связывая посттранскрипционную регуляцию с деградацией интерцеллюлярного матрикса. Кроме того, продемонстрирована значимая роль эстрогензависимой регуляторной оси микроРНК-145/*cited2* в контроле пролиферации и миграции клеток при аденомиозе [48]. J.H. Huang et al. [49] установили, что снижение содержания микроРНК-let-7a в гладкомышечных клетках ЭМС связано с активацией сигнального пути Hippo-YAP1, усилением пролиферации и падением уровня апоптоза, тогда как повышение содержания микроРНК-let-7a подавляет клеточный рост. Z. Guo et al. [50] описали изменения профиля циркулярных РНК (циркРНК) в эктопическом эндометрии и ЭМС; авторы предполагают, что эти циркРНК взаимодействуют с микроРНК и через сигнальные пути, включая MAPK, участвуют во внедрении эндометрия в миометрий.

С диагностической точки зрения интерес представляют плазматические микроРНК. Установлено [51], что

повышение уровня микроРНК-92а-3р в экзосомах при аденомиозе и снижение уровня этого маркера после хирургического лечения указывают на прямую связь микроРНК-92а-3р с данными патологическими процессами в матке. Методологические принципы формирования диагностических панелей микроРНК при эндометриозе представлены в исследовании И.М. Ордянца и соавт. [52], где продемонстрировано преимущество панельного анализа плазменных микроРНК по сравнению с отдельными маркерами, что, как мы полагаем, может быть использовано и при изучении аденомиоза. При этом остается неясным, в какой степени спектр плазменных микроРНК характеризует процессы, происходящие непосредственно в зоне ЭМС, а не является отражением системного воспалительного фона.

Роль ремоделирования ЭМС в нарушении репродуктивной функции при аденомиозе

Структурно-функциональная перестройка ЭМС может влиять не только на клинические проявления аденомиоза, но и на репродуктивную функцию. Особый интерес представляет роль трансформаций ЭМС в механизмах бесплодия, ассоциированного с аденомиозом. Исследования *in vitro* показали, что у пациенток с аденомиозом снижается способность эндометриальных стромальных клеток к децидуализации вследствие уменьшения содержания транскрипционного фактора FOXO1, а нарушение полярности клеток, связанное со снижением количества белка SCRIB, может препятствовать имплантации [53]. Нарушение перистальтики матки, перестройка сосудистой сети и воспалительные изменения в ЭМС также рассматриваются как факторы снижения имплантационной способности эндометрия и неблагоприятных исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий [54–56]. В клинических исследованиях [57, 58] показано, что гормональная подготовка (агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и удлиненные эстроген-прогестинные режимы) может повышать частоту наступления беременности у пациенток с аденомиозом, но результаты этих исследований пока остаются противоречивыми. Вероятно, это связано с многофакторным характером репродуктивных нарушений, включающих ремоделирование ЭМС и сочетанные состояния, такие как хронический эндометрит [59–61].

Заключение

Современные данные литературы свидетельствуют о ведущей роли ремоделирования эндометриально-миометриального соединения в генезе аденомиоза. Именно в этой зоне развиваются фиброз, нейрогенные и ангиогенные процессы, осуществляется феномен эпителиально-мезенхимального перехода, формируются изменения иммунного микроокружения, потенцирующие инвазивный рост эндометриальных клеток и влияющие на результаты вспомогательных репродуктивных технологий.

Вместе с тем данные литературы остаются противоречивыми. Существующие различия в терминологии, морфологических критериях и методах исследования приводят к расхождениям в интерпретации генеза аденомиоза. Ограничены сведения о локальных процессах в зоне эндометриально-миометриального соединения: нейроангиогенных взаимодействиях, местном иммунном ответе, регуляции функции микроРНК. Целесообразны дальнейшие комплексные исследования для уточнения генеза аденомиоза, поиска новых диагностических и терапевтических мишеней при аденомиоз-ассоциированном бесплодии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Vercellini P, Viganò P, Bandini V, Buggio L, Berlanda N, Somigliana E. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertil Steril.* 2023;119(5):727–40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.018.
2. Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Endometriosis and adenomyosis: similarities and differences. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2024;92:102432. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102432.
3. de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometriosis and adenomyosis in the crosshair: variants of one disorder or fortuitous coincidence. *Fertil Steril.* 2023;119(5):709–10. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.021.
4. Cao Y, Yang D, Cai S, Yang L, Yu S, Geng Q et al. Adenomyosis-associated infertility: an update of the immunological perspective. *Reprod Biomed Online.* 2025;50(5):104703. DOI: 10.1016/j.rbmo.2024.104703.
5. Guo SW. Cracking the enigma of adenomyosis: an update on its pathogenesis and pathophysiology. *Reproduction.* 2022;164(5):R101–21. DOI: 10.1530/REP-22-0224.
6. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of human adenomyosis: current understanding and its association with infertility. *J Clin Med.* 2022;11(14):4057. DOI: 10.3390/jcm11144057.
7. Werth R, Grusdew W. Untersuchungen über die entwicklung und morphologie der menschlichen uterus-muskulatur (Studies on the development and morphology of the human uterine musculature). *Arch Gynak.* 1898;55:325–413 (In German.). DOI: 10.1007/BF01981003.
8. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G. Endometriosis: dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update.* 1998;4(5):752–62. DOI: 10.1093/humupd/4.5.752.
9. Zhang Y, Zhou L, Li TC, Duan H, Yu P, Wang HY. Ultrastructural features of endometrial-myometrial interface and its alteration in adenomyosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(4):1469–77. PMID: 24817942.
10. Harmsen MJ, Trommelen LM, de Leeuw RA, Tellum T, Juffermans LJM, Griffioen AW et al. Uterine junctional zone and adenomyosis: comparison of MRI, transvaginal ultrasound and histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;62(1):42–60. DOI: 10.1002/uog.26117.

11. Tellum T, Matic GV, Dormagen JB, Nygaard S, Viktil E, Qvigstad E et al. Diagnosing adenomyosis with MRI: a prospective study revisiting the junctional zone thickness cutoff of 12 mm as a diagnostic marker. *Eur Radiol.* 2019;29(12):6971–81. DOI: 10.1007/s00330-019-06308-3.
12. Могильная Г.М., Симовоник А.Н. Переходная зона матки и ее предикторы в диагностике аденомиоза. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2018;8(1):55–60. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35310843> (получено 01.04.2026).
Mogilnaja GM, Simovonik AN. The junctional zone of the uterus and its predictors in the diagnosis of adenomyosis. *Krymskiy Zhurnal Eksperimentalnoy i Klinicheskoy Meditsiny = Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2018;8(1):55–60 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35310843> (accessed 01.04.2026).
13. Дубинская Е.Д., Колесникова С.Н., Алешкина Е.В., Гаспаров А.С. Современные представления о перистальтике матки (обзор литературы). *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2024;12(Спецвыпуск):116–123. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-suppl-116-123.
Dubinskaya ED, Kolesnikova SN, Alyoshkina EV, Gasparov AS. Overview of the current state of uterine peristalsis (literature review). *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2024;12(Suppl):116–123 (In Russ.). DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-suppl-116-123.
14. Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Наумова Э.М., Хасая Д.А. Эндометриальные стволовые клетки менструальной крови и возможность их применения в заместительной терапии. *Вестник новых медицинских технологий.* 2009;16(3):147–151. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13092306> (получено 01.04.2026).
Khadartsev AA, Ivanov DV, Naumova EM, Khasaya DA. The endometrial menstrual blood stem cells of and the possibility of their use in substitutive therapy. *Journal of New Medical Technologies.* 2009;16(3):147–151 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13092306> (accessed 01.04.2026).
15. Поморцев А.В., Худорожкова Е.Д., Матосян М.А., Макухина В.В., Носуля И.Г. Лучевая диагностика вросания плаценты у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018;25(3):97–106. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-25-3-97-106.
Pomortsev AV, Khudorozhkova ED, Matosyan MA, Makukhina VV, Nosulya IG. Radiological diagnostic of placenta accreta in pregnant women with Cesarean scar. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018;25(3):97–106 (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-25-3-97-106.
16. Давыдов А.И., Грибова М.Р., Дорфман М.Ф., Чилова Р.А., Лебедев В.А., Машина М.А. Аномальные маточные кровотечения. Анализ результатов ультразвукографии по системе IETA. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022;21(2):69–76. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-69-76.
Davydov AI, Gribova MR, Dorfman MF, Chilova RA, Lebedev VA, Mashina MA. Abnormal uterine bleeding. Analysis of ultrasonography results according to IETA. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2022;21(2):69–76 (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-69-76.
17. Гаджизаде Г.Г., Джавадова Г.Р., Сираджлы У.М., Агакишиева Л.Г. Особенности распределения и ультраструктуры тучных клеток в матке на протяжении нормального менструального цикла. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2025;15(1):52–57. DOI: 10.34883/PI.2025.15.1.005.
Hajizade GG, Javadova GR, Sirajly UM, Agakishieva LG. Features of distribution and ultrastructure of mast cells in the uterus during the normal menstrual cycle. *Reproductive Health. Eastern Europe.* 2025;15(1):52–57 (In Russ.) DOI: 10.34883/PI.2025.15.1.005.
18. Niu W, Zhang Y, Liu H, Liang N, Xu L, Li Y et al. Single-cell profiling uncovers the roles of endometrial fibrosis and micro-environmental changes in adenomyosis. *J Inflamm Res.* 2023; 16:1949–65. DOI: 10.2147/JIR.S402734.
19. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(4):529–38. DOI: 10.1007/s00404-009-1191-0.
20. Habiba M, Benagiano G, Guo SW. An appraisal of the tissue injury and repair (TIAR) theory on the pathogenesis of endometriosis and adenomyosis. *Biomolecules.* 2023;13(6):975. DOI: 10.3390/biom13060975.
21. An M, Li D, Yuan M, Li Q, Zhang L, Wang G. Interaction of macrophages and endometrial cells induces epithelial-mesenchymal transition-like processes in adenomyosis. *Biol Reprod.* 2017;96(1):46–57. DOI: 10.1095/biolreprod.116.144071.
22. Cheong ML, Lai TH, Wu WB. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor β -induced collagen expression in human endometrial stromal cells. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210765. DOI: 10.1371/journal.pone.0210765.
23. Li Y, Zhang H, Ding Y, Zhao Y, Li Y, Qin T. Signaling pathways and advances in targeted therapy for adenomyosis. *Front Cell Dev Biol.* 2025;13:1685525. DOI: 10.3389/fcell.2025.1685525.
24. Jacobo A, Borges RF, de Souza CAB, Genro VK, Cunha-Filho JS. Transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) expression in patients with adenomyosis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2024;46: e-rbgo31. DOI: 10.61622/rbgo/2024rbgo31.
25. Qi Q, Liu X, Zhang Q, Guo SW. Platelets induce increased estrogen production through NF- κ B and TGF- β 1 signaling pathways in endometriotic stromal cells. *Sci Rep.* 2020;10(1):1281. DOI: 10.1038/s41598-020-57997-6.
26. Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Нетребва Е.А., Беганова А.К. Роль молекулярных сигнальных путей в патогенезе аденомиоза. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2021;70(3):121–134. DOI: 10.17816/JOWD57192.
Shalina MA, Yarmolinskaya MI, Netreba EA, Beganova AK. Role of molecular signaling pathways in the pathogenesis of adenomyosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2021;70(3):121–134 (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD57192.
27. Печеникова В.А., Гайдарова А.А., Чуркин К.С., Петровская Н.Н. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как механизм прогрессии аденомиоза. *Журнал акушер-*

- ства и женских болезней. 2022;71(6):29–38. DOI: 10.17816/JOWD108828.
- Pechenikova VA, Gaidarova AA, Churkin KS, Petrovskaya NN.* Epithelial-mesenchymal transition as a pathogenetic mechanism of development and progression of adenomyosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2022;71(6):29–38 (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD108828.
28. *Hu R, Peng GQ, Ban DY, Zhang C, Zhang XQ, Li YP.* High expression of neuropilin 1 correlates with estrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial cells in adenomyosis. *Reprod Sci.* 2020;27(1):395–403. DOI: 10.1007/s43032-019-00035-2.
 29. *Wang LN, Ren L, Li L, Liu SL, Lu HJ, Guo ML et al.* Role of SMOC2 in adenomyosis: implications for ECM remodeling and EMT pathogenesis. *BMC Womens Health.* 2025;25(1):155. DOI: 10.1186/s12905-025-03700-8.
 30. *Зайратьянц О.В., Адамян Л.В., Манукян Л.М., Калинин Д.В., Арсланян К.Н.* Экспрессия мозина, p21-activated kinase 4 (PAK4), матричных металлопротеиназ (MMP 2, MMP 9) и CD34 в эутопическом и эктопическом эндометрии при аденомиозе. *Архив патологии.* 2018;80(6):14–21. DOI: 10.17116/ptol20188006114.
 - Zayratyans OV, Adamyan LV, Manukyan LM, Kalinin DV, Arslanyan KN.* The expression of moesin, p21-activated kinase 4 (PAK 4), matrix metalloproteinases (MMP 2, MMP 9), and CD34 in the eutopic and ectopic endometrium in adenomyosis. *Archive of Pathology.* 2018;80(6):14–21 (In Russ.). DOI: 10.17116/ptol20188006114.
 31. *Bian X, Sun Z, Lai J, Li B, Dong X, Guan H et al.* Metabolic reprogramming and M2 macrophage depletion define the microenvironment of adenomyosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1602814. DOI: 10.3389/fendo.2025.1602814.
 32. *Qiu Y, Cao J, Li S, Liu Y, Wan G, Gui T.* Macrophage polarization in adenomyosis: a review. *Am J Reprod Immunol.* 2024;91(4):e13841. DOI: 10.1111/aji.13841.
 33. *Пацан О.И., Хабарова М.Б., Буянова А.А., Михалев С.А., Атыакшин Д.А., Бабкина А.В. и др.* Характеристика иммунного ландшафта при эндометриозе. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2023;78(1):5–10. DOI: 10.15690/vramn2259.
 - Patsap OI, Khabarova MB, Buyanova AA, Mikhalev SA, Atyakshin DA, Babkina AV et al.* Immune landscape characteristics in endometriosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(1):5–10 (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn2259.
 34. *Zhou J, Chern BSM, Barton-Smith P, Phoon JW, Tan TY, Viardot-Foucault V et al.* Peritoneal fluid cytokines reveal new insights of endometriosis subphenotypes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3515. DOI: 10.3390/ijms21103515.
 35. *Khashchenko EP, Krechetova LV, Vishnyakova PA, Fatkhudinov TK, Inviyaeva EV, Vtorushina VV et al.* Altered monocyte and lymphocyte phenotypes associated with pathogenesis and clinical efficacy of progestogen therapy for peritoneal endometriosis in adolescents. *Cells.* 2024;13(14):1187. DOI: 10.3390/cells13141187.
 36. *Wacheul E, Dolmans MM, Ambroise J, Donnez J, Camboni A.* Transitional lesions, one more step towards understanding the pathogenesis of adenomyosis. *J Clin Med.* 2025;14(13):4578. DOI: 10.3390/jcm14134578.
 37. *Che X, Wang J, He J, Guo X, Li T, Zhang X.* The new application of mifepristone in the relief of adenomyosis-caused dysmenorrhea. *Int J Med Sci.* 2020;17(2):224–33. DOI: 10.7150/ijms.39252.
 38. *Чернецова А.С., Адамян Л.В., Мурватов К.Д., Степанян А.А.* Патогенетические аспекты хронической тазовой боли при эндометриозе: перспективы диагностики (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2024;30(4):112–120. DOI: 10.17116/repro202430041112.
 - Chernetsova AS, Adamyan LV, Murvatov KD, Stepanian AA.* Pathogenetic aspects of chronic pelvic pain in endometriosis: diagnostic prospects (literature review). *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction.* 2024;30(4):112–120 (In Russ.). DOI: 10.17116/repro202430041112.
 39. *Окладникова Е.В., Рукуша Т.Г.* Клеточные технологии для изучения патогенеза эндометриоза. *Молекулярная медицина.* 2022;20(5):11–17. DOI: 10.29296/24999490-2022-05-02.
 - Okladnikova EV, Ruksha TG.* Cell technologies for endometriosis pathogenesis study. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine.* 2022;20(5):11–17 (In Russ.). DOI: 10.29296/24999490-2022-05-02.
 40. *Ye Z, Zhao A, Li X, Hao Y, Huang D, Chen J et al.* Nociceptive nerve-derived CGRP exacerbates uterine fibrogenesis in adenomyosis by promoting CD140b⁺ CD146⁺ fibroblast differentiation. *Adv Sci (Weinh).* 2025;12(45):e07128. DOI: 10.1002/advs.202507128.
 41. *Xu X, Cai X, Liu X, Guo SW.* Possible involvement of neuropeptide and neurotransmitter receptors in adenomyosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):25. DOI: 10.1186/s12958-021-00711-6.
 42. *Yadav G, Rao M, Gothwal M, Singh P, Kathuria P, Sharma PP.* Detection of nerve fibers in the eutopic endometrium of women with endometriosis, uterine fibroids and adenomyosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2021;64(5):454–61. DOI: 10.5468/ogs.21114.
 43. *Harmsen MJ, Arduç A, Bleeker MCG, Juffermans LJM, Griffioen AW, Jordano ES et al.* Increased angiogenesis and lymphangiogenesis in adenomyosis visualized by multiplex immunohistochemistry. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8434. DOI: 10.3390/ijms23158434.
 44. *Браславская Е.П., Мелкозерова О.А., Чистякова Г.Н., Семенов Ю.А., Михельсон А.А.* Молекулярно-биологические механизмы рецидивирующего течения глубокого инфильтративного эндометриоза. *Практическая медицина.* 2025;23(2):119–126. DOI: 10.32000/2072-1757-2025-2-119-126.
 - Braslavskaya EP, Melkozherova OA, Chistyakova GN, Semenov YuA, Mikhelson AA.* Molecular-biological mechanisms of the recurrent course of deep infiltrative endometriosis. *Practical Medicine.* 2025;23(2):119–126 (In Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2025-2-119-126.
 45. *Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Носенко Е.Н.* Экспрессия сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в тканях матки как один из механизмов аллогенеза при аденомиозе, ассоциированном с хронической тазовой болью. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016;60(1):32–35.

- Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26029284> (получено 01.04.2026).
- Radzinskiy VE, Orazov MR, Nosenko EN. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in uterine tissues as one of the mechanisms of algogenesis in adenomyosis, associated with chronic pelvic pain. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2016;60(1):32–35 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26029284> (accessed 01.04.2026).
46. Козаченко И.Ф., Макиян З.Н., Файзуллина Н.М., Быченко В.Г., Щеголев А.И., Адамян Л.В. Особенности кровообращения и ангиогенеза у больных репродуктивного возраста при миоме матки, аденомиозе и внутриматочной перегородке: использование функциональной МРТ и оценка уровня экспрессии маркеров ангиогенеза в эндометрии. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:101–109. DOI: 10.18565/aig.2021.3.101-109.
Kozachenko IF, Makiyan ZN, Fayzullina NM, Bychenko VG, Shchegolev AI, Adamyan LV. Characteristic features of blood circulation and angiogenesis in patients of reproductive age with uterine myoma, adenomyosis and intrauterine septum: functional MRI-based assessment of expression levels of angiogenesis markers in the endometrium. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021;3:101–109 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.3.101-109.
 47. Zipponi M, Camboni A, Mamillapalli R, Taylor HS, Dolmans MM. MicroRNAs associated with adenomyosis promote endometrial epithelial cell migration via MMP-2 and MMP-9 upregulation. *Biol Reprod*. 2026;114(3):827–34. DOI: 10.1093/biolre/iaof231.
 48. Zhang Z, Qin Y, Huang J, Wang Y, Zeng L, Wang Y et al. Oestrogen promotes the progression of adenomyosis by inhibiting CITED2 through miR-145. *Reprod Biomed Online*. 2024;49(6):104108. DOI: 10.1016/j.rbmo.2024.104108.
 49. Huang JH, Duan H, Wang S, Wang YY, Lv CX. Upregulated microRNA let-7a accelerates apoptosis and inhibits proliferation in uterine junctional zone smooth muscle cells in adenomyosis under conditions of a normal activated hippo-YAP1 axis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):81. DOI: 10.1186/s12958-021-00753-w.
 50. Guo Z, Duan H, Wang S, Wang S, Lin Q, Li Y. RNA-seq reveals co-dysregulated circular RNAs in the adenomyosis eutopic endometrium and endometrial-myometrial interface. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):293. DOI: 10.1186/s12905-022-01871-2.
 51. Shao W, Yu Y, Wang J, Qiu Z, Mei S, Cheng T et al. Exosomal miR-92a-3p serves as a promising marker and potential therapeutic target for adenomyosis. *Sci Rep*. 2025;15(1):9928. DOI: 10.1038/s41598-024-84608-5.
 52. Ордянец И.М., Новгинов Д.С., Зюкина З.В., Хачатрян А.М., Титов С.Е. Неинвазивная диагностика эндометриоза на основе плазменной экспрессии микроРНК. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4):24–36. DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-4-24-36.
Ordyanets IM, Novginov DS, Zyukina ZV, Khachatryan AM, Titov SE. Non-invasive diagnostics of endometriosis based on plasma miRNA expression. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2023;8(4):24–36 (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-4-24-36.
 53. Peng Y, Liu X, Jin Z, Liu H, Xu C. Scribble downregulation in adenomyosis compromises endometrial stromal decidualization by decreasing FOXO1 expression. *Hum Reprod*. 2021;37(1):93–108. DOI: 10.1093/humrep/deab234.
 54. Barbanti C, Centini G, Lazzeri L, Habib N, Labanca L, Zupi E et al. Adenomyosis and infertility: the role of the junctional zone. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(7):577–83. DOI: 10.1080/09513590.2021.1878131.
 55. Wang S, Duan H. The role of the junctional zone in the management of adenomyosis with infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1246819. DOI: 10.3389/fendo.2023.1246819.
 56. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on *in vitro* fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(3):483–90.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025.
 57. Li M, Xu L, Zhao H, Du Y, Yan L. Effects of artificial cycles with and without gonadotropin-releasing agonist pretreatment on frozen embryo transfer outcomes in patients with adenomyosis. *Sci Rep*. 2021;11(1):19326. DOI: 10.1038/s41598-021-98918-5.
 58. Аксененко А.А., Гус А.И., Мишиева Н.Г., Сенина Д.Н. Подготовительное лечение перед экстракорпоральным оплодотворением и его эффективность при диффузном аденомиозе. *Акушерство и гинекология*. 2021;(7):113–120. DOI: 10.18565/aig.2021.7.113-120.
Aksenenko AA, Gus AI, Mishieva NG, Senina DN. Pre-treatment before *in vitro* fertilization and its effectiveness in patients with diffuse adenomyosis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021;(7):113–120 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.7.113-120.
 59. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Баринова Э.К., Арыutin Д.Г. и др. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения у женщин с аденомиоз-ассоциированным бесплодием. *Гинекология*. 2023;25(3):368–371. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202379.
Orazov MR, Mikhaleva LM, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Barinova AK, Aryutin DG et al. Risk factors for *in vitro* fertilization failures in women with adenomyosis-associated infertility. *Gynecology*. 2023;25(3):368–371 (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202379.
 60. D'Apos Amato A, Etrusco A, Riemma G, Chiantera V, Lagana AS, Agrifoglio V et al. The impact of uterine disorders on embryo implantation and early survival: from molecular insights to clinical evidence. *Gynecol Obstet Invest*. 2025;90(5):383–97. DOI: 10.1159/000543836.
 61. Кравцова Е.И., Лукошкина И.Н., Мирошниченко Л.Б., Никогда Ю.В., Кравцов И.И. Роль хронического эндометрита в аспекте привычного невынашивания беременности у пациенток с аденомиозом. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(2):36–43. DOI: 10.21886/2219-8075-2023-14-2-36-43.
Kravtsova EI, Lukoshkina IN, Miroshnichenko LB, Nicogda YV, Kravtsov II. The role of chronic endometritis in the aspect of habitual miscarriage in patients with adenomyosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):36–43 (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2023-14-2-36-43.

Информация об авторах

Дарья Витальевна Гоголева – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ЮУГМУ.

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

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

Author information

Darya V. Gogoleva – Cand. Sci. (Med.), Assistant, V.L. Kovalenko Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5425-6472>

Evgeniy L. Kazachkov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the V.L. Kovalenko Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>

Ella A. Kazachkova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>

Гетерогенность раковых стволовых клеток и сфероидные структуры в различных клеточных культурах злокачественных опухолей

Е.А. Коган¹, С.Т. Авраамова¹, Г.А. Меерович^{1,2}, С.Ш. Каршиева³, Г.И. Вдовина³, И.Г. Меерович⁴,
А.Д. Романовская¹, Е.Е. Щелокова¹, Н.В. Жарков¹, Т.А. Демура¹, И.В. Решетов¹

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

² ФГБУН ФИЦ Институт общей физики имени А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Институт биомедицинской инженерии, Москва, Россия

⁴ ФГУ ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Институт биохимии имени А.Н. Баха, Москва, Россия

Резюме. Введение. Высокая летальность, рецидивирование опухолей и устойчивость к терапии – важнейшие проблемы онкологии, во многом связанные с наличием в их составе особой популяции опухолевых клеток – раковых стволовых клеток. Они резистентны к воздействиям, способны к самообновлению и созданию дочерних клеток, дифференцировке и эпителиально-мезенхимальной трансформации. Остается нерешенным вопрос, существует в опухоли один тип раковых стволовых клеток или речь идет о возможной иерархии гетерогенных раковых стволовых клеток. Цель нашей работы – проанализировать гетерогенность раковых стволовых клеток по экспрессии маркеров стволовости и их связь со сфероидными структурами в разнообразных культурах опухолей (глиобластома U-251, глиобластома U-87, рак шейки матки – SiHa, HeLa, рак кожи вульвы A431 и аденокарцинома легкого A549). **Материалы и методы.** Исследование проводилось иммуноцитохимическим методом. В качестве маркеров раковых стволовых клеток применяли антитела к ALDH1, CD133, CD34.

Результаты. В изученных клеточных культурах предположительно обнаружены иерархии гетерогенных раковых стволовых клеток. В аденокарциноме легкого A549 преобладают ALDH1+ и CD34+, в культурах глиобластом U-251 и U-87 – CD133 и ALDH1, а в карциномах шейки матки HeLa, SiHa – все варианты раковых стволовых клеток. В раке вульвы A431 обнаружено наименьшее количество раковых стволовых клеток. Установлено, что в сфероидных структурах отмечаются скопления раковых стволовых клеток, что может соответствовать их нишам, описанным в опухолевой ткани.

Заключение. Понимание биологии раковых стволовых клеток открывает пути к разработке новых методов противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: раковые стволовые клетки, гетерогенность, иерархия, пластичность, сфероидные структуры

Для корреспонденции: Анна Дмитриевна Романовская. E-mail: kukleva_msmu@mail.ru

Для цитирования: Коган Е.А., Авраамова С.Т., Меерович Г.А., Каршиева С.Ш., Вдовина Г.И., Меерович И.Г., Романовская А.Д., Щелокова Е.Е., Жарков Н.В., Демура Т.А., Решетов И.В. Гетерогенность раковых стволовых клеток и сфероидные структуры в различных клеточных культурах опухолей. Клини. эксп. морфология. 2026;15(4):22–32. DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.22-32.

Данная статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Финансирование. Исследование Е.А. Коган, А.Д. Романовской, С.Т. Авраамовой, Г.А. Мееровича, И.В. Решетова выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 24-45-00020.

Статья поступила 20.03.2026. Получена после рецензирования 26.03.2026. Принята в печать 14.05.2026.

Cancer stem cell heterogeneity and spheroid structures in different tumor cell lines

Е.А. Коган¹, С.Т. Авраамова¹, Г.А. Меерович^{1,2}, С.Ш. Каршиева³, Г.И. Вдовина³, И.Г. Меерович⁴,
А.Д. Романовская¹, Е.Е. Щелокова¹, Н.В. Жарков¹, Т.А. Демура¹, И.В. Решетов¹

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

² A.M. Prokhorov General Physics Institute, Moscow, Russia

³ National University of Science and Technology “MISIS”, Institute of Biomedical Engineering, Moscow, Russia

⁴ Federal Research Center “Fundamentals of Biotechnology”, A.N. Bach Institute of Biochemistry, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. High mortality, tumor recurrence, and resistance to therapy remain major challenges in oncology and are largely attributed to the presence of a distinct population of tumor cells known as cancer

stem cells. They are resistant to adverse conditions and capable of self-renewal daughter cell generation, differentiation, and epithelial–mesenchymal transition. It remains unclear whether tumors contain a single population of stem cells or multiple heterogeneous populations organized in a hierarchical manner. The purpose of our study was to analyze cancer stem cell heterogeneity by investigating marker expression and the association of these cells with spheroidal structures in several tumor cell lines: glioblastoma U-251 and U-87, cervical cancer SiHa and HeLa, vulvar squamous cell carcinoma A431, and lung adenocarcinoma A549. *Materials and methods.* Immunocytochemical analysis was performed using antibodies against ALDH1, CD133, and CD34 as cancer stem cell markers.

Results. Hierarchies of heterogeneous cancer stem cells were presumably found in the studied tumor cell lines. ALDH1+ and CD34+ predominate in A549 lung adenocarcinoma; CD133 and ALDH1, in U-251 and U-87 glioblastoma cultures; and HeLa and SiHa, in cervical carcinomas. Vulvar squamous cell carcinoma A431 is characterized by the lowest number of cancer stem cells. Clusters of cancer stem cells were found in spheroidal structures, which may correspond to their niches identified in the tumor tissue.

Conclusion. Understanding cancer stem cell biology may contribute to the development of new therapeutic approaches.

Keywords: cancer stem cells, heterogeneity, hierarchy, plasticity, spheroid structures

Corresponding author: Anna D. Romanovskaya. E-mail: kukleva_msmu@mail.ru

For citation: Kogan E.A., Avraamova S.T., Meerovich G.A., Karshieva S.Sh., Vdovina G.I., Meerovich I.G., Romanovskaya A.D., Shchelokova E.E., Zharkov N.V., Demura T.A., Reshetov I.V. Cancer stem cell heterogeneity and spheroid structures in different tumor cell lines. Clin. exp. morphology. 2026;15(4)22–32 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.00-00.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Funding. The study by E.A. Kogan, A.D. Romanovskaya, S.T. Avraamova, G.A. Meerovich, and I.V. Reshetov was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 24-45-00020.

Received 20.03.2026. **Received in revised form** 26.03.2026. **Accepted** 14.05.2026.

Введение

Злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смертности в мире, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении. Рецидивирование опухолей и их устойчивость к терапии связаны с наличием в их составе особой популяции раковых стволовых клеток (РСК). Эти клетки обладают уникальными свойствами: инициацией опухолевого роста даже при крайне малом количестве, резистентностью к различным воздействиям в дормантном состоянии, способностью к самообновлению, дифференцировке, созданию дочерних пролиферирующих клеток и эпителиально-мезенхимальной трансформации [1]. Остается окончательно не решенным вопрос, существует ли в одной опухоли одна РСК или речь идет о возможном существовании гетерогенных РСК, что делает опухоль динамичной и адаптивной системой, а также осложняет их изучение [2]. К универсальным маркерам детекции РСК относят разнообразные молекулы: ALDH1, CD44, CD133, Nanog, Oct4, Sox2 и т.д., однако ни одна из них не является на 100% специфичной для РСК в разных опухолях в связи с экспрессией этих маркеров нормальными стволовыми клетками. Не все РСК зависят от одних и тех же молекулярных путей, поэтому их маркерный профиль может варьировать. Разные субпопуляции РСК могут экспрессировать разные комбинации маркеров [3, 4].

Зависимость типа РСК от вида опухоли отмечена многими специалистами [5–9]. Лишь точное знание

маркеров позволяет создавать органоспецифичные терапевтические стратегии.

В литературе обсуждается вопрос о локализации РСК в сфероидных структурах, которые наиболее подробно были изучены при цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки [10]. Сфероидные клеточные структуры впервые описаны при культивировании нормальных [11–14] и раковых клеток молочной железы [15], толстой кишки [16], предстательной железы [17].

Цель исследования – проанализировать гетерогенность РСК в различных клеточных культурах злокачественных опухолей по экспрессии маркеров стволовости и их связь со сфероидными структурами.

Материалы и методы

Исследование выполнено на шести культурах раковых клеток – глиобластомы U-251, глиобластомы U-87 (НТВ-14TM), рака шейки матки SiHa (НТВ-35TM) и HeLa (CRM-CCL-2TM), рака кожи вульвы A431 (CRL-1555TM), аденокарциномы легкого A549 (CRM-CCL-185TM). Клетки культивировали в среде DMEM («ПанЭко», Россия), содержащей 2 мМ L-глутамина («ПанЭко», Россия), раствор пенициллина и стрептомицина («ПанЭко», Россия), с добавлением 10% телячьей эмбриональной сыворотки (Biowest, Франция) при 37°C и 5% CO₂. Для проведения иммуноцитохимического анализа клетки рассаживали по 10⁶ клеток в 1 мл ростовой среды на стерильные предметные

стекла с полилизинным покрытием StarFrost (Knittel Glass, Германия), помещенные в 15 см чашки Петри, помещали в CO₂-инкубатор и инкубировали в стандартных условиях. Через 24 часа клетки отмывали от среды фосфатно-солевым буфером, затем фиксировали в холодном 96% растворе этанола в течение 30 минут и высушивали при комнатной температуре.

Морфологическое исследование проводилось на стеклах, окрашенных гематоксилином и эозином. Иммуногистохимические (ИГХ) реакции ставили на стеклах, покрытых полилизин, по общепринятому протоколу [18]. В качестве первичных применялись антитела к ALDH1 (Huabio, KHP, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:200), CD133 (Huabio, KHP, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:500), CD34 (Huabio, KHP, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:2000), маркер пролиферации Ki67 (readytouse, Novocastra/Leica Biosystems, Великобритания), маркер апоптоза CASP3 (readytouse, Novocastra/Leica Biosystems, Великобритания). Выбор маркеров РСК основывался на универсальности их экспрессии в исследованных нами клеточных культурах [3–9]. В качестве вторичных использовали антитела к антимышным и антикроличьим иммуноглобулинам, ставили положительные (к ALDH1 на срезах ткани печени, к CD133 на срезах ткани почки, к CD34 на срезах ткани маточной трубы) и отрицательные контроли (ИГХ реакция без внесения соответствующего антитела). Оценка результатов реакций проводилась морфометрически путем подсчета процента клеток опухоли со специфическим окрашиванием ядра и/или цитоплазмы на 3000 клеток опухоли, выраженного в процентах.

Определялось также количество сфероидных структур (СФС) путем подсчета 3000 клеток с расчетом их среднего количества на 1000 клеток. Мы оценивали их количество, размеры и клеточный состав с расчетом коэффициента корреляции Пирсона с процентным содержанием разных типов РСК и пролиферативной активности [19]. Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с использованием электронных таблиц Microsoft Excel. Все полученные качественные, количественные, клинические данные обрабатывали с помощью метода вариационной статистики. В описательной статистике использовались минимальные и максимальные значения, средние арифметические значения, средние квадратические отклонения. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Культура клеток аденокарциномы легкого (A549). В препаратах культура клеток представлена пластом атипичных клеток цилиндрической и полигональной формы с полиморфными ядрами и СФС, в среднем восемь в поле зрения при $\times 200$, размерами от 50 до 100 мкм и содержащих примерно от 30 до 70 клеток (рис. 1 А).

При ИГХ исследовании выявлена различная частота РСК по изученным маркерам стволовости, содержащимся в цитоплазме опухолевых одноядерных и многоядерных клеток ALDH1 (25% раковых клеток), CD34 (30%), CD133 (10%), сосредоточенных в основном в СФС в разных количествах (рис. 2 А, 3 А, 4 А, табл.). Кроме того, СФС содержали и раковые клетки, не имевшие изученных нами маркеров РСК.

Клеточные культуры глиобластомы U-251 и U-87 представлены пластами отростчатых клеток с полиморфными ядрами, гигантскими многоядерными клетками от трех до пяти в поле зрения, отдельными СФС небольших размеров (от 30 до 40 мкм), в количестве в среднем до четырех в поле зрения при $\times 200$ (рис. 1 В, С). При ИГХ исследовании выявлена различная частота РСК по изученным маркерам стволовости содержащимся в цитоплазме опухолевых одноядерных и многоядерных клеток, а также в клетках сфероидных структур: для U-251 – ALDH1 (25%), CD133 (40%), CD34 (7%) (рис. 2 В, 3 В, 4 В, табл.); для U-87 – наибольшее количество CD133 (18%), меньше – ALDH1 (10%) и наименьшее количество CD34 (2%) (рис. 2 С, 3 С, 4 С, табл.).

Культуры клеток плоскоклеточного рака шейки матки SiHa и аденокарциномы шейки матки HeLa представлены пластами атипичных клеток веретеновидной и полигональной формы с полиморфными ядрами, единичными гигантскими многоядерными клетками с формированием в среднем шести СФС (культура SiHa) и семи СФС (культура HeLa) разных размеров (от 25 до 70 мкм) в поле зрения при $\times 200$ (рис. 1 D, E). При ИГХ исследовании выявлена различная частота РСК по изученным маркерам стволовости, содержащимся в цитоплазме опухолевых одноядерных и многоядерных клеток, а также в клетках сфероидных структур: для SiHa – ALDH1 (40%), CD133 (20%), CD34 (25%) (рис. 2 D, 3 D, 4 D, табл.); для HeLa – ALDH1 (30% раковых клеток), CD133 (45%), CD34 (40%) (рис. 2 E, 3 E, 4 E, табл.).

A431 – культура клеток плоскоклеточного рака кожи вульвы – представлена пластом атипичных клеток веретеновидной и полигональной формы с полиморфными ядрами и единичными сфероидными структурами, в среднем четыре в поле зрения при $\times 200$, размерами от 50 до 70 мкм (рис. 1 F). При ИГХ исследовании выявлена различная частота РСК по изученным маркерам стволовости, содержащимся в цитоплазме опухолевых одноядерных и многоядерных клеток, ALDH1 (8%), CD133 (6,5%), CD34 (2%) (рис. 2 F, 3 F, 4 F, табл.).

Нами проведен расчет коэффициента корреляции Пирсона между двумя массивами данных: количеством сфероидов на 1000 опухолевых клеток во всех культурах клеток и степенью экспрессии маркеров РСК, выраженной в процентах (рис. 5). Коэффициент корреляции массивов данных «CD34-сфероиды» составил 0,921 (сильная корреляционная зависимость признаков), «CD133-сфероиды» – 0,070 (слабая кор-

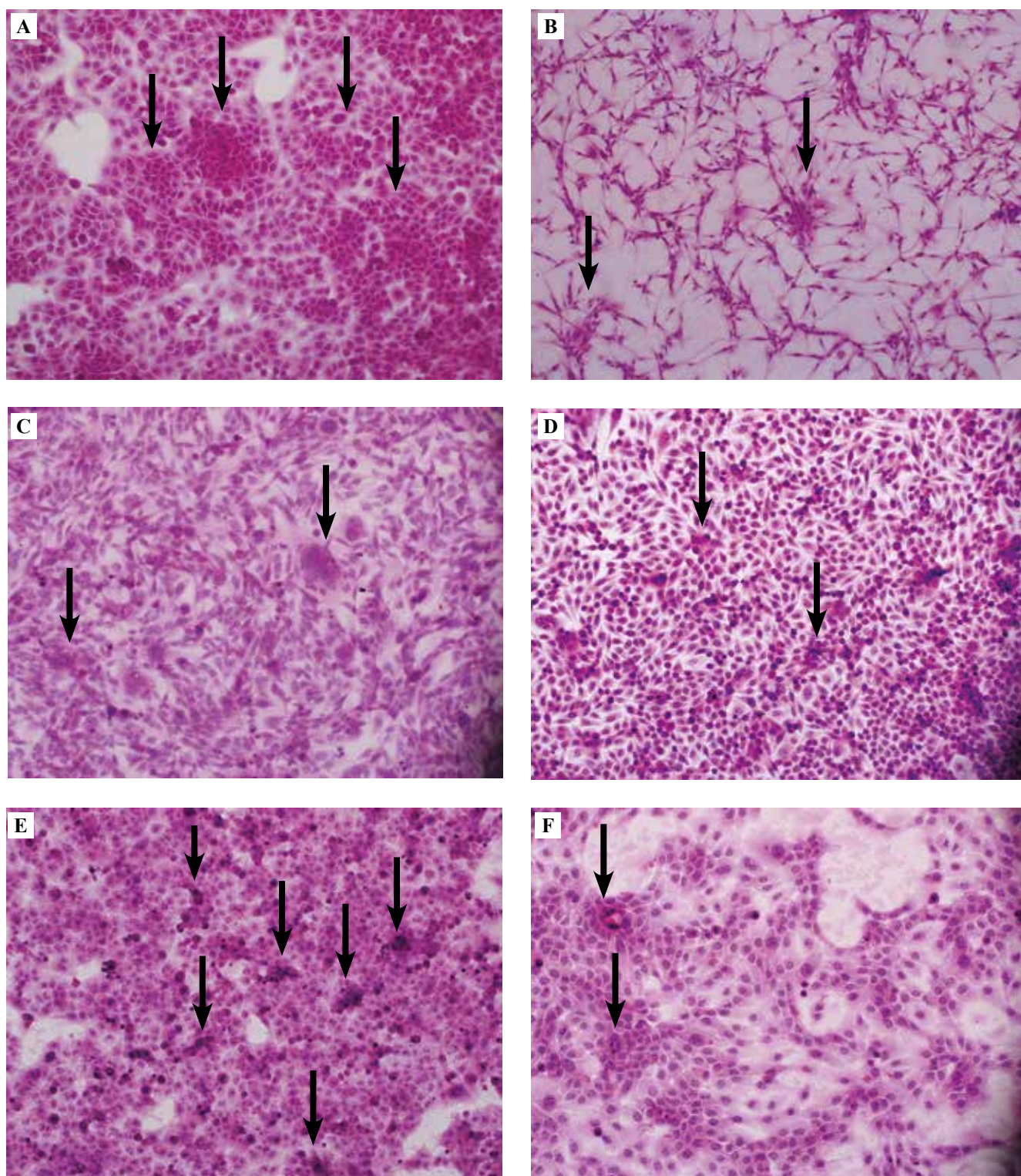


Рис. 1. Опухолевые одноядерные и многоядерные клетки, а также СФС (стрелки).

А – РСК в культуре аденокарциномы легкого A549, В – РСК в культуре глиобластомы U-251, С – РСК в культуре глиобластомы U-87, D – РСК в культуре плоскоклеточного рака шейки матки SiHa, E – РСК в культуре аденокарциномы шейки матки HeLa, F – РСК в культуре плоскоклеточного рака кожи вульвы A431. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. Tumor mono- and multinuclear cells, spheroid structures (arrows).

A – CSC in the A549 adenocarcinoma cell line, B – CSC in the U-251 glioblastoma U-251 cell line, C – CSC in the U-87 glioblastoma cell line, D – CSC in the SiHa squamous cell carcinoma of the cervix cell line, E – CSC in the HeLa cervical adenocarcinoma cell line, F – CSC in the A431 squamous cell carcinoma of the vulva cell line. H&E stain, $\times 200$

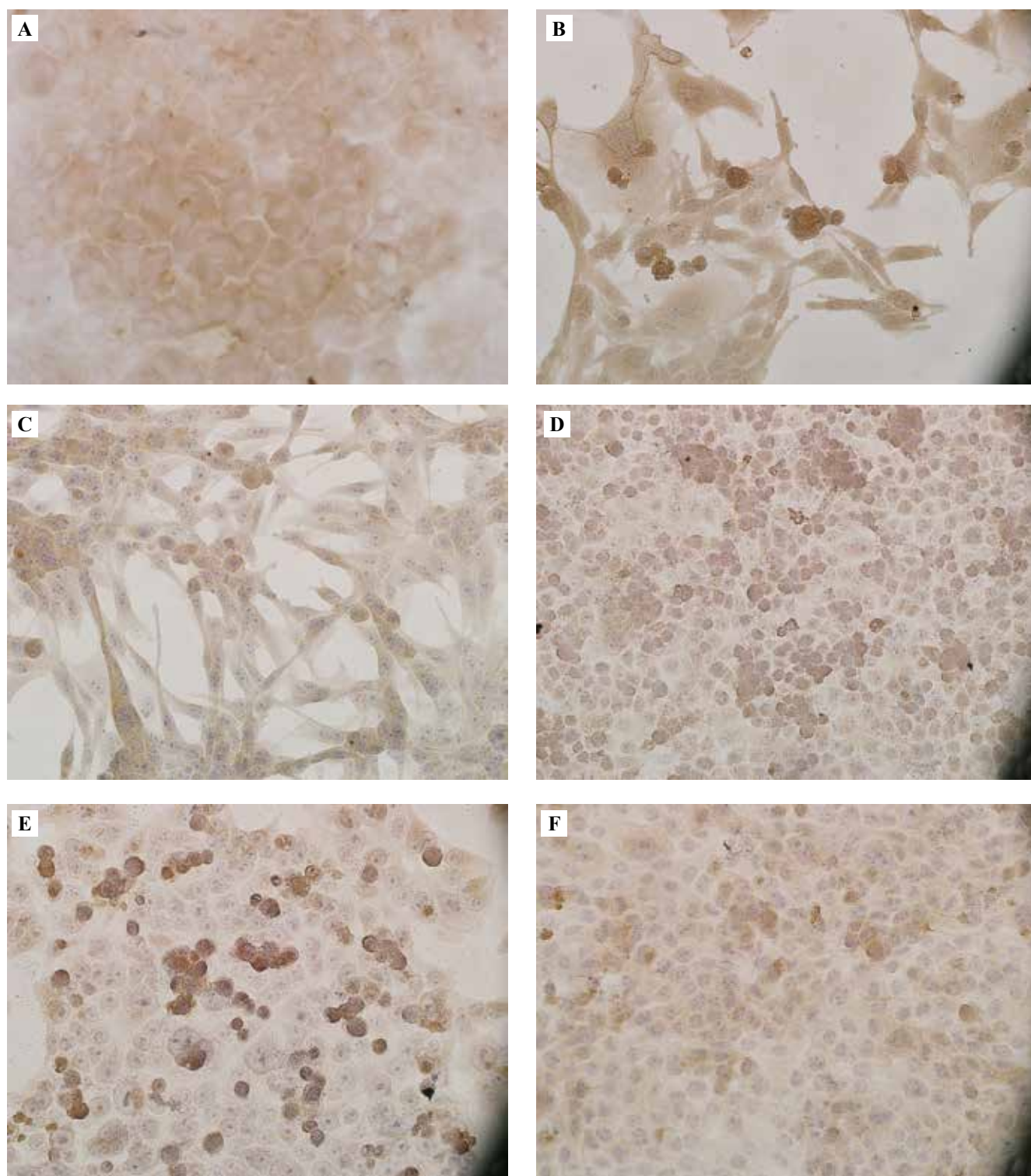


Рис. 2. Экспрессия маркера ALDH1 в опухолевых одноядерных и многоядерных клетках, а также в клетках сфероидных структур.

А – РСК в культуре аденокарциномы легкого А549, В – РСК в культуре глиобластомы U-251, С – РСК в культуре глиобластомы U-87, D – РСК в культуре плоскоклеточного рака шейки матки SiHa, E – РСК в культуре аденокарциномы шейки матки HeLa, F – РСК в культуре плоскоклеточного рака кожи вульвы A431. ИГХ с диаминобензидином (ДАБ).
А – $\times 600$, В–Е – $\times 200$, F – $\times 400$

Fig. 2. ALDH1 expression in mono- and multinuclear tumor cells and in the cells of spheroid structures.

А – CSC in the A549 adenocarcinoma cell line, B – CSC in the U-251 glioblastoma cell line, C – CSC in the U-87 glioblastoma cell line, D – CSC in the SiHa squamous cell carcinoma of the cervix cell line, E – CSC in the HeLa cervical adenocarcinoma cell line, F – CSC in the A431 squamous cell carcinoma of the vulva cell line. IHC with DAB stain. A – $\times 600$, B–E – $\times 200$, F – $\times 400$

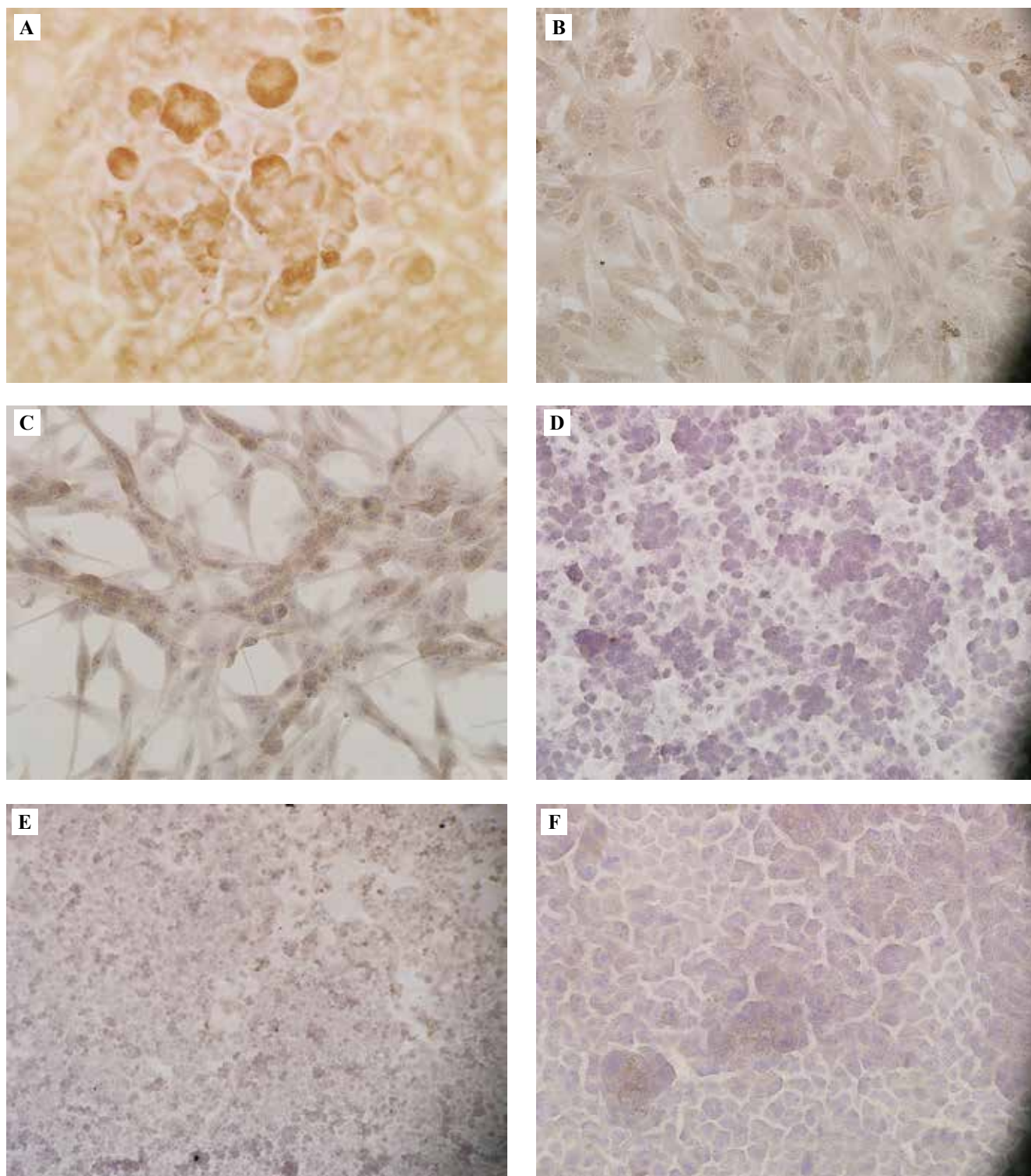


Рис. 3. Экспрессия маркера CD133 в опухолевых одноклеточных и многоклеточных клетках, а также клетках сфероидных структур. А – РСК в культуре аденокарциномы легкого A549, В – РСК в культуре глиобластомы U-251, С – РСК в культуре глиобластомы U-87, D – РСК в культуре плоскоклеточного рака шейки матки SiHa, Е – РСК в культуре аденокарциномы шейки матки HeLa, F – РСК в культуре плоскоклеточного рака кожи вульвы A431. ИГХ с ДАБ. А – $\times 600$, В–Е – $\times 200$, F – $\times 400$

Fig. 3. CD133 expression in mono- and multinuclear tumor cells and in the cells of spheroid structures. А – CSC in the A549 lung adenocarcinoma cell line, В – CSC in the U-251 glioblastoma cell line, С – CSC in the U-87 glioblastoma cell line, D – CSC in the SiHa squamous cell carcinoma of the cervix cell line, Е – CSC in the culture of HeLa cervical adenocarcinoma cell line, F – CSC in the A431 squamous cell carcinoma of the vulva cell line. IHC with DAB stain. А – $\times 600$, В–Е – $\times 200$, F – $\times 400$

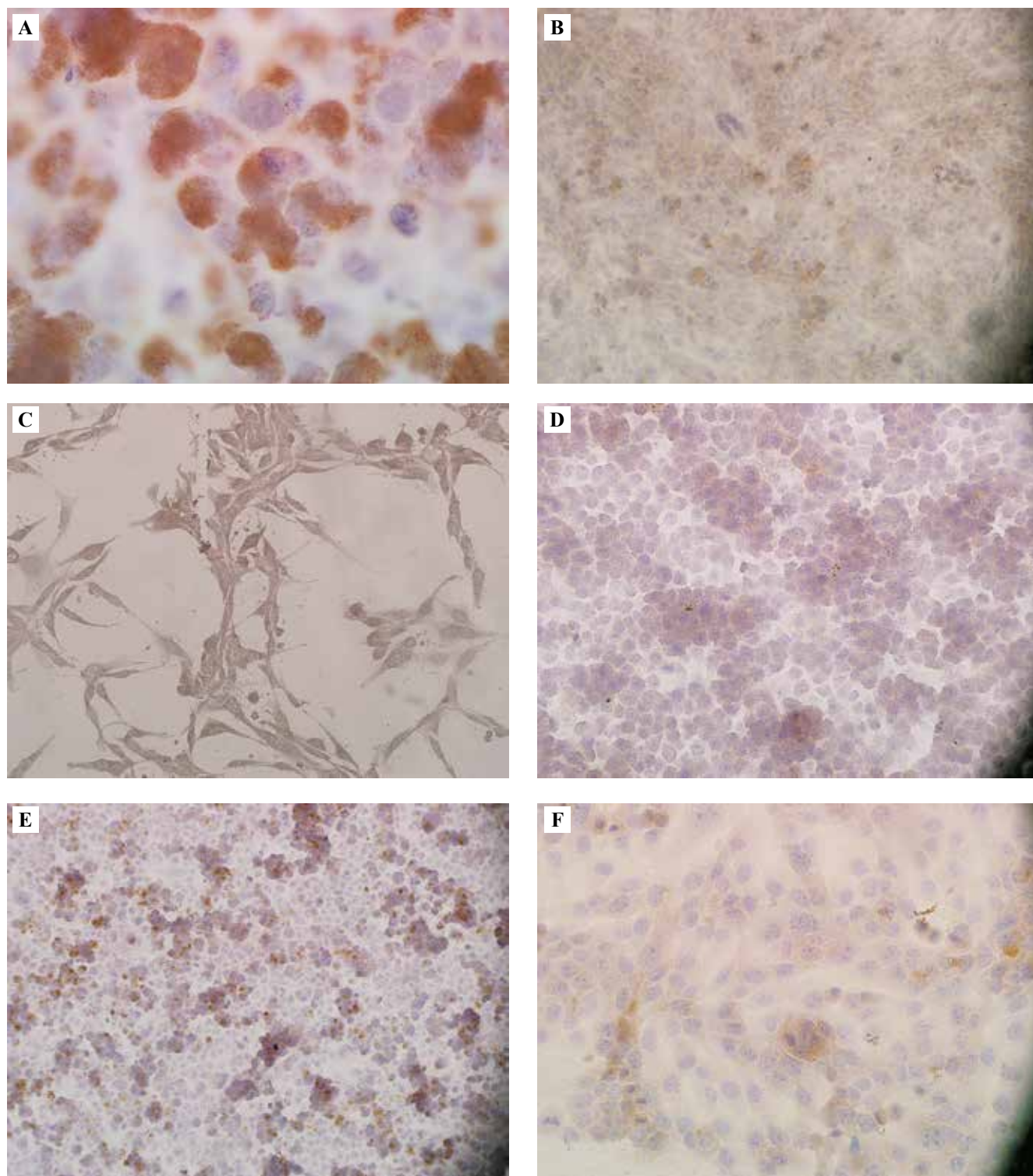


Рис. 4. Экспрессия маркера CD34 в опухолевых одноядерных и многоядерных клетках, а также клетках сфероидных структур. А – РСК в культуре аденокарциномы легкого A549, В – РСК в культуре глиобластомы U-251, С – РСК в культуре глиобластомы U-87, D – РСК в культуре плоскоклеточного рака шейки матки SiHa, E – РСК в культуре аденокарциномы шейки матки HeLa, F – РСК в культуре плоскоклеточного рака кожи вульвы A431. ИГХ с ДАБ. А – $\times 600$, В–Е – $\times 200$, F – $\times 400$

Fig. 4. CD34 expression in mono- and multinuclear tumor cells and in the cells of spheroid structures. А – CSC in the A549 adenocarcinoma cell line, В – CSC in the U-251 glioblastoma cell line, С – CSC in the U-87 glioblastoma cell line, D – CSC in the SiHa squamous cell carcinoma of the cervix cell line, E – CSC in the HeLa cervical adenocarcinoma cell line, F – CSC in the A431 squamous cell carcinoma of the vulva cell line. IHC with DAB stain. А – $\times 600$, В–Е – $\times 200$, F – $\times 400$

Таблица | Table

Количество сфероидов на 1000 опухолевых клеток и экспрессия РСК в культурах раковых клеток, % | Spheroid count per 1,000 tumor cells and CSC expression in cancer cell lines, %

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



Рис. 5. Корреляционная зависимость количества сфероидов и степени экспрессии маркеров РСК и пролиферации
Fig. 5. Correlation between the spheroid number and the degree of CSC and proliferation marker expression

реляция), «ALDH-сфероиды» – 0,635 (средняя корреляция). Также рассчитана корреляционная зависимость между степенью экспрессии различных маркеров РСК: «ALDH-CD34» (сильная корреляция, $r=0,734$), «ALDH-CD133» (средняя корреляция, $r=0,440$), «CD133-CD34» (слабая корреляция, $r=0,363$).

Обсуждение

В результате проведенного исследования мы предполагаем вероятное существование гетерогенности РСК внутри опухоли во всех изученных нами культурах рака. При этом спектр гетерогенности РСК индивидуален по количеству и определенным видам опухолевых культур.

В культуре аденокарциномы легкого A549 преобладают ALDH1+ и CD34+ РСК, что подтверждается и данными литературы. В частности, повышение экспрессии ALDH1 предположительно коррелирует с резистентностью к противоопухолевой терапии [20]. В своем предыдущем исследовании [21] мы описали возможное существование гетерогенности РСК в аденокарциномах человека и повышение количества ALDH1, CD133 и CD34 на стадии метастазирования в операционном материале. Полученные данные по

CD34 также могут иметь значение с прогрессией опухоли и совпадают с результатами исследования S. Kaaroor et al. [22] и P. Radu et al. [23], которые связывают наличие CD34+ РСК в опухоли с эпителиально-мезенхимальным переходом и метастазированием, так как CD34 – это маркер неоангиогенеза.

В культурах глиобластом U-251 и U-87 преобладают РСК CD133+ и РСК ALDH1+. По данным литературы, одним из первых выявленных маркеров РСК глиобластомы был CD133, однако он не может являться универсальным маркером только для данной опухоли [24]. Следовательно, крайне важно установление дополнительных маркеров стволовости для выявления РСК глиобластомы, что требует дальнейшего изучения.

В карциномах шейки матки HeLa, SiHa все варианты РСК присутствовали в относительно большом количестве. Число ALDH+ РСК варьировало в этих культурах от 30 до 40%, в зависимости от культуры клеток. Наши результаты находят подтверждение и в литературе: культуры клеток рака шейки матки SiHa и HeLa также высоко экспрессируют маркер ALDH, и ALDH+ РСК ассоциированы с более высокой онкогенностью и устойчивостью к противоопухолевой терапии [25]. В РСК культуры клеток HeLa обнаружена высокая экспрессия CD133, что тоже коррелирует с информацией из литературы: исследователи связывают CD133+ РСК с развитием устойчивости к терапии карциномы шейки матки [26].

Полученные нами данные о возможном существовании гетерогенности РСК в одной и той же опухоли подтверждаются работами других авторов. Вероятнее всего, гетерогенная иерархия РСК может коррелировать с резистентностью к противоопухолевой терапии при высоком содержании в опухоли CD133+ РСК и ALDH+ РСК [5–7] и являться результатом прогрессии опухоли при высоком содержании CD34+ РСК [8, 9].

СФС в опухолевой ткани наиболее вероятно выполняют функцию ниш РСК, что было описано нами ранее [10, 21]. Как показало исследование, РСК не только обнаруживаются в пласте опухолевых клеток, но и сконцентрированы в СФС различных размеров

и в разных количествах. Установлены вероятные корреляционные взаимоотношения между количеством сфероидных структур и процентным содержанием разных типов РСК, что подтверждает особенности локализации РСК в сфероидных структурах клеточных культур, которые могут считаться гипотетически эквивалентами ниш РСК в тканях. Корреляционный анализ между типами РСК и количеством СФС подтверждает возможное существование индивидуальной гетерогенности РСК в изученных нами опухолях, что предположительно может не только отражать стадию опухолевой прогрессии, но и влиять на резистентность их к противоопухолевой терапии, а также определять прогноз для пациента.

Проведенное исследование и анализ данных литературы показывают необходимость преодоления традиционного взгляда на существование в опухоли одного типа РСК.

Учитывание иерархии гетерогенных РСК в одной опухоли открывает путь к более точной стратификации пациентов, разработке эффективной комбинированной терапии, прорыву в лечении рецидивирующих и метастатических форм рака. В дальнейшем необходимо проведение морфологического исследования различных видов опухолей с расширенной панелью ИГХ-антител (включая CD44, SOX2, Nanog, Oct4) с целью оценки существования гетерогенности с участием и других типов РСК, ответственных за неблагоприятный прогноз, метастазирование и опухолевую прогрессию. Ранее мы проводили исследование на эффективность фотодинамической терапии с использованием бактериохлоринов на культуру рака легкого A549 и установили уничтожение ALDH1+ и CD34+ РСК в новообразовании [27]. Понимание гетерогенности РСК в отдельных опухолях позволит врачам клинических специальностей своевременно подбирать таргетную терапию, направленную на различные типы РСК, что в целом будет способствовать улучшению прогноза и выживаемости пациентов со злокачественными опухолями.

Заключение

В культурах раковых клеток, изученных нами, гипотетически обнаружено существование гетерогенности раковых стволовых клеток по поверхностным маркерам стволовости ALDH1, CD34 и CD133. Описан индивидуальный спектр гетерогенности раковых стволовых клеток в разных опухолевых культурах: в аденокарциноме легкого A549 преобладают ALDH1+ и CD34+, в культурах глиобластом U-251 и U-87 – CD133 и ALDH1, а в карциномах шейки матки HeLa, SiHa все варианты раковых стволовых клеток присутствовали в относительно большом количестве. В плоскоклеточном раке вульвы A431 обнаружено наименьшее количество раковых стволовых клеток. Сфероидные структуры в клеточных культурах, вероятно, могут считаться аналогами ниш раковых стволовых клеток в ткани опухоли, поскольку в клеточных культурах раковые стволовые

клетки в основном сконцентрированы в сфероидных структурах различных размеров и в разных количествах. Корреляционный анализ между типами раковых стволовых клеток и количеством сфероидных структур также косвенно подтверждает существование индивидуальной гетерогенности раковых стволовых клеток в изученных нами опухолях, что гипотетически может не только отражать стадию опухолевой прогрессии, но и влиять на резистентность их к противоопухолевой терапии.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Е.А. Коган, Г.А. Меерович, И.В. Решетов.

Сбор и обработка материала – С.Т. Аврамова, Е.А. Коган, А.Д. Романовская, И.Г. Меерович, Г.А. Меерович, С.Ш. Каршиева, Г.И. Вдовина, Е.Е. Щелокова, Н.В. Жарков.

Написание текста – Е.А. Коган, С.Т. Аврамова, А.Д. Романовская, Т.А. Демура.

Редактирование – Е.А. Коган, Т.А. Демура, А.Д. Романовская.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – E.A. Kogan, G.A. Meerovich, I.V. Reshetov.

Collected the data and performed the analysis – S.T. Avraamova, E.A. Kogan, A.D. Romanovskaya, I.G. Meerovich, G.A. Meerovich, S.Sh. Karshieva, G.I. Vdovina, E.E. Shchelokova, N.V. Zharkov.

Wrote the paper – E.A. Kogan, S.T. Avraamova, A.D. Romanovskaya, T.A. Demura.

Edited the manuscript – E.A. Kogan, T.A. Demura, A.D. Romanovskaya.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование Е.А. Коган, А.Д. Романовской, С.Т. Аврамовой, Г.А. Мееровича, И.В. Решетова выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 24-45-00020.

Funding. The study by E.A. Kogan, A.D. Romanovskaya, S.T. Avraamova, G.A. Meerovich, and I.V. Reshetov was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 24-45-00020.

Ограничения исследования. Ограничения проведения исследования связаны с тем, что ИГХ не позволяет точно определить гибридные компоненты иерархии РСК. Для этого планируется использовать мультиплексную ИГХ и конфокальную микроскопию.

Limitations of the study. The limitations of the study are related to the fact that the IHC study does not allow us to accurately determine the hybrid components of the RSC hierarchy. Thus, future studies will use multiplex IHC and confocal microscopy.

Литература/References

1. Valeri P, Bonnet D, De Maria R, Lapidot T, Copland M, Melo JV et al. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(11):767–75. DOI: 10.1038/nrc3368.
2. Capp JP. Cancer stem cells: from historical roots to a new perspective. *J Oncol*. 2019;2019:5189232. DOI: 10.1155/2019/5189232.
3. Huang EH, Hynes MJ, Zhang T, Ginestier C, Dontu G, Appelman H et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks

- SC overpopulation during colon tumorigenesis. *Cancer Res.* 2009;69(8):3382–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4418.
4. Liou GY. CD133 as a regulator of cancer metastasis through the cancer stem cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2019;106:1–7. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.10.013.
 5. Ahmed SI, Javed G, Laghari AA, Bareeqa SB, Farrukh S, Zahid S et al. CD133 expression in glioblastoma multiforme: a literature review. *Cureus.* 2018;10(10):e3439. DOI: 10.7759/cureus.3439.
 6. Luo M, Brooks M, Wicha MS. Epithelial-mesenchymal plasticity of breast cancer stem cells: implications for metastasis and therapeutic resistance. *Curr Pharm Des.* 2015;21(10):1301–10. DOI: 10.2174/1381612821666141211120604.
 7. Althobiti M, El Ansari R, Aleskandarany M, Joseph C, Toss MS, Green AR et al. The prognostic significance of ALDH1A1 expression in early invasive breast cancer. *Histopathology.* 2020;77(3):437–48. DOI: 10.1111/his.14129.
 8. Ma L, Dong L, Chang P. CD44v6 engages in colorectal cancer progression. *Cell Death Dis.* 2019;10(1):30. DOI: 10.1038/s41419-018-1265-7.
 9. Kim YJ, Kang DH, Song GJ, Ahn TS, Son MW, Lee MS et al. Clinical relevance of Lgr5 expression in colorectal cancer patients. *Korean J Clin Oncol.* 2018;14(2):76–82. DOI: 10.14216/kjco.18014.
 10. Kogan EA, Namiot VA, Demura TA, Fajzullina NM, Sukhikh GT. Reparative and neoplastic spheroid cellular structures and their mathematical model. *Biophysics.* 2014;59(3):436–42. DOI: 10.1134/S0006350914030129.
 11. Lord EM, Penney DP, Sutherland RM, Cooper RA Jr. Morphological and functional characteristics of cells infiltrating and destroying tumor multicellular spheroids *in vivo*. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1979;31(2):103–16. DOI: 10.1007/BF02889928.
 12. Sutherland RM, Durand RE. Radiation response of multicell spheroids – an *in vitro* tumour model. *Curr Top Radiat Res Q.* 1976;11(1):87–139. PMID: 128440.
 13. von der Mark K, Gauss V, von der Mark H, Müller P. Relationship between cell shape and type of collagen synthesised as chondrocytes lose their cartilage phenotype in culture. *Nature.* 1977;267(5611):531–2. DOI: 10.1038/267531a0.
 14. Bierwolf J, Lutgehetmann M, Feng K, Erbes J, Deichmann S, Toronyi E et al. Primary rat hepatocyte culture on 3D nanofibrous polymer scaffolds for toxicology and pharmaceutical research. *Biotechnol Bioeng.* 2011;108(1):141–50. DOI: 10.1002/bit.22924.
 15. Kuch V, Schreiber C, Thiele W, Umansky V, Sleeman JP. Tumorigenic properties of breast cancer and melanoma cells *in vivo* are not invariably reflected by spheroid formation *in vitro*, but can be increased by long-term culturing as adherent monolayers. *Int J Cancer.* 2013;132(3):E94–105. DOI: 10.1002/ijc.27785.
 16. Wei B, Han XY, Qi CL, Zhang S, Zheng ZH, Huang Y et al. Coaction of spheroid-derived stem-like cells and endothelial progenitor cells promotes development of colon cancer. *PLoS One.* 2012;7(6):e39069. DOI: 10.1371/journal.pone.0039069.
 17. Kurioka D, Takagi A, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Watanabe M. Multicellular spheroid cultures models: applications in prostate cancer research and therapeutics. *J Cancer Sci Ther.* 2011;3:060. DOI: 10.4172/1948-5956.1000059.
 18. Мавликеев М.О., Архипова С.С., Чернова О.Н., Титова А.А., Певнев Г.О., Шафигуллина А.К. и др. Краткий курс гистологической техники: Учебно-методическое пособие. Казань: Казанский университет, 2020. 107 с.
Mavlikeev MO, Arkhipova SS, Chernova ON, Titova AA, Pevnev GO, Shafigullina AK et al. A short course in histological techniques: A study guide. Kazan: Kazan University, 2020. 107 p. (In Russ.).
 19. Лукашевский В.Г. Основы прикладной статистики. Москва: Академический проект, 2010. 336 с.
Lukashevskii VG. Fundamental of applied statistics. Moscow: Akademicheskii proekt, 2010. 336 p. (In Russ.).
 20. Lei HM, Zhang KR, Wang CH, Wang Y, Zhuang GL, Lu LM et al. Aldehyde dehydrogenase 1A1 confers erlotinib resistance via facilitating the reactive oxygen species-reactive carbonyl species metabolic pathway in lung adenocarcinomas. *Theranostics.* 2019;9(24):7122–39. DOI: 10.7150/thno.35729.
 21. Коган Е.А., Щелокова Е.Е., Демур Т.А., Жарков Н.В., Кичигина О.Н., Ковязина Н.В. и др. ALDH1-, CD133-, CD34-позитивные раковые стволовые клетки в аденокарциноме легкого у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV2. Архив патологии. 2024;86(5):5–14. DOI: 10.17116/patol2024860515.
Kogan EA, Shchelokova EE, Demura TA, Zharkov NV, Kichigina ON, Kovyazina NV et al. ALDH1, CD133, CD34-positive cancer stem cells in lung adenocarcinoma in patients who had a new coronavirus infection and retained the persistence of viral proteins in the lung tissue. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2024;86(5):5–14 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol2024860515.
 22. Kapoor S, Shenoy SP, Bose B. CD34 cells in somatic, regenerative and cancer stem cells: developmental biology, cell therapy, and omics big data perspective. *J Cell Biochem.* 2020;121(5-6):3058–69. DOI: 10.1002/jcb.29571.
 23. Radu P, Zurzu M, Paic V, Bratucu M, Garofil D, Tigora A et al. CD34 – structure, functions and relationship with cancer stem cells. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(5):938. DOI: 10.3390/medicina59050938.
 24. Wang J, Sakariassen PØ, Tsinkalovsky O, Immervoll H, Bøe SO, Svendsen A et al. CD133 negative glioma cells form tumors in nude rats and give rise to CD133 positive cells. *Int J Cancer.* 2008;122(4):761–8. DOI: 10.1002/ijc.23130.
 25. Ortiz-Sánchez E, Santiago-López L, Cruz-Domínguez VB, Toledo-Guzmán ME, Hernández-Cueto D, Muñoz-Hernández S et al. Characterization of cervical cancer stem cell-like cells: phenotyping, stemness, and human papilloma virus co-receptor expression. *Oncotarget.* 2016;7(22):31943–54. DOI: 10.18632/oncotarget.8218.
 26. He L, Qian H, Seyiti A, Yang C, Shi N, Chen C et al. CD133⁺/ABCC5⁺ cervical cancer cells exhibit cancer stem cell properties. *Heliyon.* 2024;10(17):e37066. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e37066.
 27. Meerovich G, Kogan E, Romanishkin I, Zharkov N, Avraamova S, Shchelokova E et al. Potential of photodynamic therapy using polycationic photosensitizers in the treatment of lung cancer patients with SARS-CoV-2 infection and bacterial complications: our recent experience. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2025;51:104447. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2024.104447.

Информация об авторах

Евгения Алтаровна Коган – доктор медицинских наук, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

София Таризеловна Аврамова – кандидат медицинских наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Геннадий Александрович Меерович – кандидат физико-математических наук, научный сотрудник Института кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), старший научный сотрудник лаборатории лазерной биоспектроскопии ИОФ РАН.

Саида Шамильевна Каршиева – кандидат биологических наук, ведущий эксперт Института биомедицинской инженерии НИТУ «МИСиС».

Галина Ильинична Вдовина – лаборант-исследователь Института биомедицинской инженерии НИТУ «МИСиС».

Ирина Геннадьевич Меерович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории физической биохимии Института биохимии имени А.Н. Баха ФИЦ биотехнологии РАН.

Анна Дмитриевна Романовская – кандидат медицинских наук, ассистент Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Елена Евгеньевна Щелокова – врач-патологоанатом централизованного патологоанатомического отделения Клинического центра Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Николай Владимирович Жарков – кандидат биологических наук, биолог централизованного патологоанатомического отделения Клинического центра Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Татьяна Александровна Демур – доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Игорь Владимирович Решетов – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Author information

Evgeniya A. Kogan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Sofya T. Avramova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0001-9704-5915>

Gennady A. Meerovich – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Researcher, Professor L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Researcher, Laser Biospectroscopy Laboratory, A.M. Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences.

<https://orcid.org/0000-0002-2046-5492>

Saida Sh. Karshieva – Cand. Sci. (Biol.), Leading Expert, Institute of Biomedical Engineering, National University of Science and Technology “MISIS”.

<https://orcid.org/0000-0003-2469-2315>

Galina I. Vdovina – Research Assistant, Institute of Biomedical Engineering, National University of Science and Technology “MISIS”.

<https://orcid.org/0009-0006-2047-5267>

Irina G. Meerovich – Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher, Laboratory of Physical Biochemistry, A.N. Bach Institute of Biochemistry, Federal Research Centre “Fundamentals of Biotechnology”.

<https://orcid.org/0000-0001-9732-8149>

Anna D. Romanovskaya – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0002-6690-3347>

Elena E. Shchelokova – Pathologist, Central Anatomic Pathology Department, Clinical Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0002-5030-0429>

Nikolay V. Zharkov – Cand. Sci. (Biol.), Biologist, Central Anatomic Pathology Department, Clinical Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Tatiana A. Demura – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Igor V. Reshetov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Professor L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Гисто- и ультраструктурная характеристика ушек сердца при фибрилляции предсердий

Н.А. Гутырчик^{1,2}, Л.В. Кактурский¹, Л.М. Михалева¹, З.В. Гюева¹,
Д.А. Арешидзе¹, М.А. Козлова¹, А.В. Стоногин¹

¹ ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

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

Резюме. Введение. Фибрилляция предсердий – одна из наиболее распространенных форм аритмий в клинической практике, представляющая опасность в плане тромбоэмболий с поражением жизненно важных органов. Удаление ушек сердца при кардиохирургических операциях предотвращает тромбообразование и минимизирует риск осложнений. Гисто- и ультраструктурные основы фибрилляции предсердий изучены недостаточно. Цель исследования – сопоставить гисто- и ультраструктурные проявления изменений ушек сердца при фибрилляции предсердий на операционном материале пациентов кардиохирургического профиля.

Материалы и методы. Гистологически, иммуногистохимически и методом трансмиссионной электронной микроскопии исследованы ушки сердца, удаленные у пациентов кардиохирургического профиля с фибрилляцией предсердий (64 образца) и без нее (33 образца). Использованы окрашивание по ван Гизону, Маллори, Ли, Конго красным в сочетании с поляризационной микроскопией. Иммуногистохимически определяли маркеры S-100, CD-117, десмин.

Результаты. При фибрилляции предсердий обнаружены острые и хронические изменения миокарда ушек предсердий на фоне повышенной сосудистой проницаемости. На первый план выступают повреждения кардиомиоцитов в виде миоцитолитизиса, характеризующиеся деструкцией цитоскелета и разрушением миофибрилл кардиомиоцитов. В шести из 64 биоптатов ушек сердца (9%) найдены отложения амилоида в строме миокарда. Иммуногистохимически в строме идентифицированы т-лимфоциты, отсутствовавшие в зонах склероза и липоматоза.

Заключение. Охарактеризованы гисто- и ультраструктурные изменения ушек сердца при фибрилляции предсердий в виде острых повреждений кардиомиоцитов на фоне повышенной сосудистой проницаемости и хронических проявлений, включающих в части случаев амилоидоз. Эти изменения представляют собой морфологический субстрат, на фоне которого наблюдаются нарушения электрической стабильности, сократимости миокарда и развитие пристеночного тромбоза.

Ключевые слова: сердце, фибрилляция предсердий, ушки сердца, гистоструктура, ультраструктура

Для корреспонденции: Никита Андреевич Гутырчик. E-mail: gyt94@yandex.ru

Для цитирования: Гутырчик Н.А., Кактурский Л.В., Михалева Л.М., Гюева З.В., Арешидзе Д.А., Козлова М.А., Стоногин А.В. Гисто- и ультраструктурная характеристика ушек сердца при фибрилляции предсердий. Клини. эксп. морфология. 2026;15(4):33–41. DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.33-41.

Данная статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 21.04.2026. Получена после рецензирования 08.05.2026. Принята в печать 14.05.2026.

Histological and ultrastructural characteristics of the atrial appendages in atrial fibrillation

N.A. Gutyrchik^{1,2}, L.V. Kakturskiy¹, L.M. Mikhaleva¹, Z.V. Gioeva¹,
D.A. Areshidze¹, M.A. Kozlova¹, A.V. Stonogin¹

¹ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

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

Abstract. Introduction. Atrial fibrillation is one of the commonest forms of arrhythmia in clinical practice, posing a risk of thromboembolism affecting vital organs. Removal of the atrial appendages during cardiac surgery prevents thrombus formation and minimizes the risk of complications. The histological and ultra-

structural basis of atrial fibrillation has been insufficiently studied. We aimed to compare histological and ultrastructural manifestations of changes in the atrial appendages in atrial fibrillation using surgical specimens from cardiac surgery patients.

Materials and methods. We examined the atrial appendages removed from cardiac surgery patients with and without atrial fibrillation (64 and 33 samples, respectively) using histological, immunohistochemical, and transmission electron microscopy techniques. Van Gieson, Mallory, Lie, and Congo red staining combined with polarization microscopy was performed. Immunohistochemical analysis included S-100, CD-117, and desmin.

Results. We identified acute and chronic changes in the myocardium of the atrial appendages in the setting of increased vascular permeability. Cardiomyocyte damage, manifested as myocytolysis, is characterized by cytoskeletal destruction and disintegration of cardiomyocyte myofibrils. Amyloid deposits in the myocardial stroma were found in 6 out of 64 biopsy specimens with atrial appendage (9%). Immunohistochemically, telocytes were identified in the stroma but were absent in areas of sclerosis and lipomatosis.

Conclusion. Histological and ultrastructural changes in the atrial appendages in atrial fibrillation are characterized as acute cardiomyocyte damage against a background of increased vascular permeability and chronic manifestations, including amyloidosis in some cases. These changes provide a morphological basis for disturbances in electrical stability and myocardial contractility and for the development of mural thrombosis.

Keywords: heart, atrial fibrillation, heart appendages, histological structure, ultrastructure

Corresponding author: Nikita A. Gutyrchik. E-mail: gyt94@yandex.ru

For citation: Gutyrchik N.A., Kakturskiy L.V., Mikhaleva L.M., Gioeva Z.V., Areshidze D.A., Kozlova M.A., Stonogin A.V. Histological and ultrastructural characteristics of the atrial appendages in atrial fibrillation. Clin. exp. morphology. 2026;15(4)33–41 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.33-41.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

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

Received 21.04.2026. **Received in revised form** 08.05.2026. **Accepted** 14.05.2026.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из распространенных и серьезных форм аритмий сердца, опасных развитием грозных тромбоэмболических осложнений. В общей популяции частота ФП составляет 2%, а у людей старше 80 лет 10–12% [1]. Развитию ФП способствуют генетические предпосылки. Секвенирование РНК из предсердий 195 пациентов, перенесших операцию на сердце, выявило 35 генов, ассоциированных с ФП, в том числе 13 длинных некодирующих РНК [2]. Фенотипически ФП реализуется за счет ремоделирования предсердий и ушек сердца на органном и гистоструктурном уровне. Макроскопически ремоделирование проявляется в изменении формы, объема и внутреннего рельефа предсердий, что способствует нарушению кровотока и формированию пристеночного тромбоза. Увеличение объема левого предсердия рассматривают как независимый прогностический фактор послеоперационной ФП [3]. Среди гистоструктурных проявлений ФП к морфологическим аритмогенным факторам ее риска относят воспаление, фиброз и липоматоз стромы [4], отложение в ткани предсердий масс амилоида [5, 6]. Сведения об ультраструктурных проявлениях ФП немногочисленны и отрывочны [7].

В нашей предыдущей работе [8] мы представили характеристику гистоструктурных изменений ушек сердца при ФП на операционном материале пациентов кардиохирургического профиля.

Цель настоящего исследования – сопоставить гисто- и ультраструктурные проявления изменений ушек сердца при ФП на операционном материале пациентов кардиохирургического профиля.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНЦХ имени академика Б.В. Петровского (протокол № 38 от 21.03.2025).

Изучена на светооптическом уровне ткань ушек левого предсердия, полученная при разных кардиохирургических операциях (протезирование клапанов сердца, аортокоронарное шунтирование, митральная комиссуротомия, рестернотомия, протезирование аорты) у пациентов 62–80 лет. Выделены две группы наблюдений: 1-я группа – 64 пациента с персистирующей формой ФП, 2-я группа (группа сравнения) – 33 пациента без ФП. В обеих группах преобладали лица мужского пола. Распределение пациентов по полу представлено в таблице.

Использовались гистологическое окрашивание гематоксилином и эозином, по ван Гизону, по Маллори, комбинированное окрашивание по Ли (гематоксин – основной фуксин – пикриновая кислота). Для выявления амилоида применялось окрашивание срезов Конго красным с дополнительным использованием поляризационной микроскопии. Иммуногистохимически пероксидазным методом проводили реакции на маркеры

Таблица | Table

Распределение пациентов по полу | Distribution of patients by sex

Пол Sex	С фибрилляцией предсердий With atrial fibrillation	Без фибрилляции предсердий Without atrial fibrillation	Всего Total
Мужчины Male	41	21	62
Женщины Female	23	12	35
Всего Total	64	33	97

белков S-100, CD-117, десмин. Для трансмиссионной электронной микроскопии исследовали 14 образцов ткани левого ушка – по семь из каждой группы. Образцы фиксировали 2,5% раствором глutarового альдегида на фосфатном буфере (pH 7,4), дофиксировали в 1% растворе четырехокси осмия (OsO_4), обезвоживали в этаноле по общепринятой схеме, в процессе обезвоживания контрастировали 1% уранилацетатом на 70% этаноле и проводили заливку в смесь эпон–аралдит по стандартной методике.

Результаты

В нашей предыдущей работе [8] были охарактеризованы и количественно оценены гистопатологические изменения ушек левого предсердия, удаленных при кардиохирургических операциях. В настоящем исследовании основные гистопатологические изменения, характерные для ФП, сопоставлены с ультроструктурными данными. Как было ранее нами показано, среди острых повреждений кардиомиоцитов на первый план выступают значимо преобладающие повреждения кардиомиоцитов по типу миоцитолитизиса. Гистологически кардиомиоциты при миоцитолитизисе

характеризуются выраженным просветлением саркоплазмы при сохранной сарколемме, ограничивающей внешние контуры мышечных клеток (рис. 1 А). В результате кардиомиоциты приобретают вид пустых футляров, ограниченных внешней клеточной оболочкой. При иммуногистохимическом окрашивании на десмин в этих участках просветления отмечено исчезновение продукта реакции, что трактуется как признак разрушения и исчезновения структур цитоскелета (рис. 1 В).

Электронномикроскопически в участках миоцитолитизиса определялись деструктивные изменения, касающиеся в первую очередь миофибриллярного аппарата. На фоне внутриклеточного отека наблюдались признаки повреждения миофибрилл на разных стадиях процесса. Начальные проявления характеризовались разобщением миофибрилл на фоне отека саркоплазмы с их очаговой деструкцией (рис. 2 А). Более тяжелые изменения проявлялись фрагментацией миофибрилл с сохранностью Z-полос (рис. 2 В). Последующие повреждения выражались формированием внутриклеточного детрита с мелкими фрагментами миофибрилл (рис. 2 С, D).

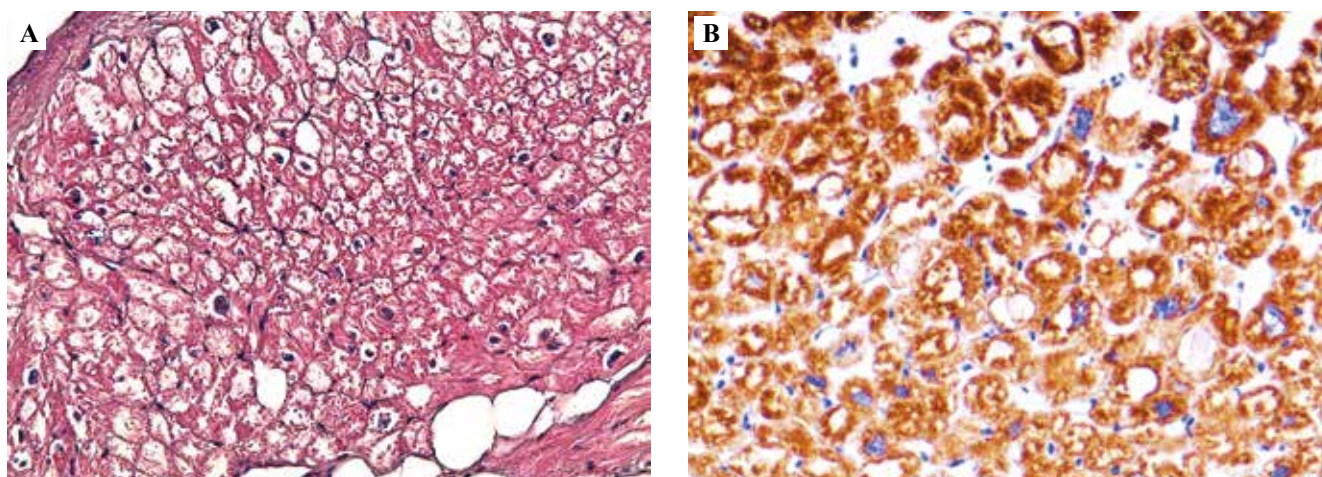


Рис. 1. Проявления миоцитолитизиса на светооптическом уровне.

А – обширный участок миоцитолитизиса в кардиомиоцитах. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. В – исчезновение продукта реакции в участках миоцитолитизиса. Иммуногистохимическая реакция на десмин, пероксидазный метод, $\times 200$

Fig. 1. Light microscopic manifestations of myocytolysis.

А – an extensive area of myocytolysis in cardiomyocytes. H&E stain, $\times 200$. В – disappearance of the reaction product in areas of myocytolysis. IHC peroxidase reaction for desmin, $\times 200$

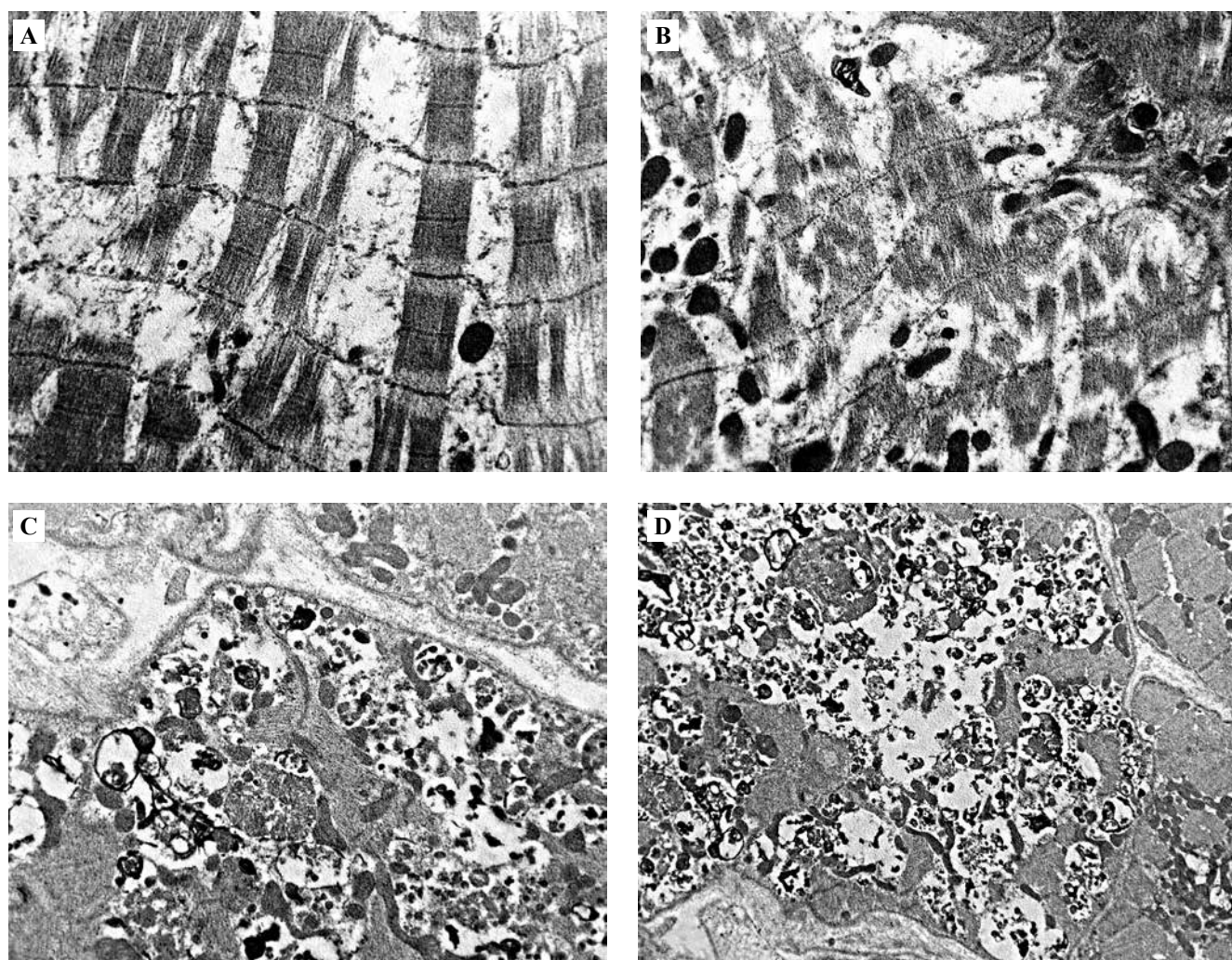


Рис. 2. Ультраструктурные проявления миоцитолитоза на разных стадиях.

А – разобщение и очаговая деструкция миофибрилл на фоне отека саркоплазмы. В – фрагментация миофибрилл с сохранностью Z-полос. С – фрагменты миофибрилл с внутриклеточным детритом. D – внутриклеточный детрит с разрушенными элементами миофибрилл. Электронная микроскопия. А – $\times 8000$, В–D – $\times 14\,000$

Fig. 2. Ultrastructural manifestations of myocytolysis at different stages.

A – dissociation and focal destruction of myofibrils in the setting of sarcoplasmic edema. B – fragmentation of myofibrils with Z-band preservation. C – fragments of myofibrils with intracellular detritus. D – intracellular detritus with destroyed elements of myofibrils. Electron microscopy. A – $\times 8000$, B–D – $\times 14\,000$

Другой формой острых повреждений кардиомиоцитов являлись контрактурные, наиболее демонстративно определяемые на гистологическом уровне окрашиванием по методу Ли. Основным фуксином участки контрактур в саркоплазме кардиомиоцитов окрашиваются в красно-коричневый цвет, в то время как интактные кардиомиоциты окрашиваются пикриновой кислотой в желтый цвет (рис. 3 А). На ультраструктурном уровне контрактурные повреждения имеют вид полос пересокращения миофибрилл, ориентированных перпендикулярно их ходу и обладающих повышенной электронной плотностью (рис. 3 В).

Острые повреждения кардиомиоцитов наблюдались на фоне повышенной сосудистой проницаемости с периваскулярным отеком, отеком межлунной ткани

в сочетании с волнообразной деформацией мышечных волокон и разобщением кардиомиоцитов (рис. 4 А). Электронномикроскопически признаки повышения проницаемости проявлялись усиленной пиноцитарной активностью эндотелиоцитов капилляров, перикапиллярным отеком (рис. 4 В).

Фоном для острых изменений служили хронические изменения, описанные нами ранее [8], проявлявшиеся диффузно-мелкоочаговым кардиосклерозом, периваскулярным склерозом, фиброзом эндокарда, липоматозом стромы.

При окрашивании Конго красным и с использованием поляризационной микроскопии в шести случаях в группе с ФП выявлено отложение амилоида в интерстициальном пространстве (рис. 5 А, В). Амилоид

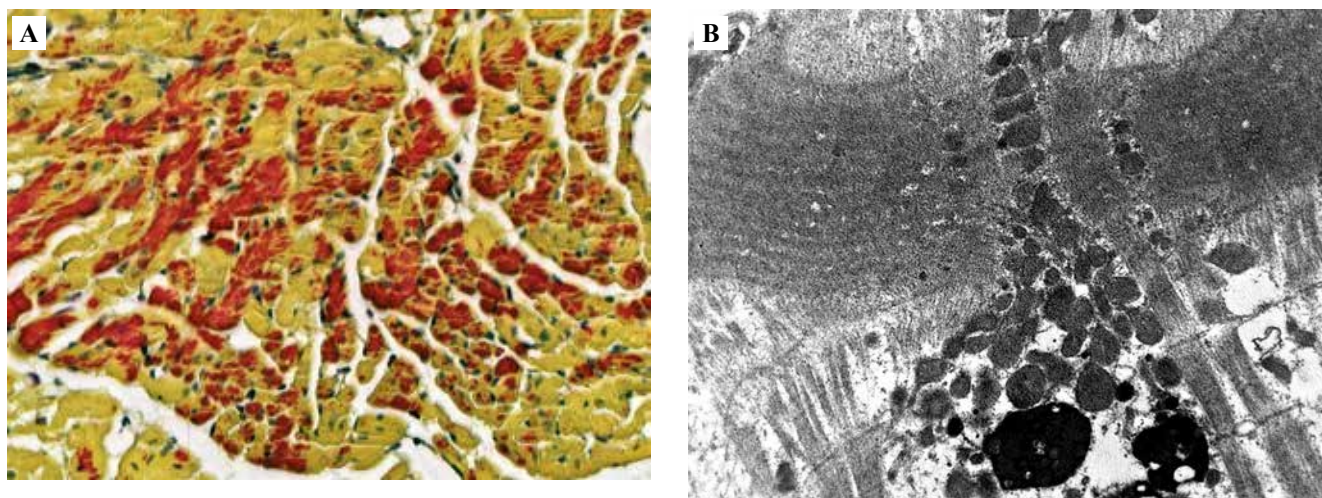


Рис. 3. Контрактурные повреждения кардиомиоцитов.

А – гистоструктура контрактурных повреждений. Окраска по Ли, $\times 200$. В – ультраструктура контрактурных повреждений кардиомиоцита в виде полос пересокращения миофибрилл. Электронная микроскопия, $\times 14\,000$

Fig. 3. Cardiomyocyte hypercontractures.

А – hypercontracture histology. Lie stain, $\times 200$. В – ultrastructure of cardiomyocyte hypercontractures manifested as myofibril hypercontraction bands. Electron microscopy, $\times 14\,000$

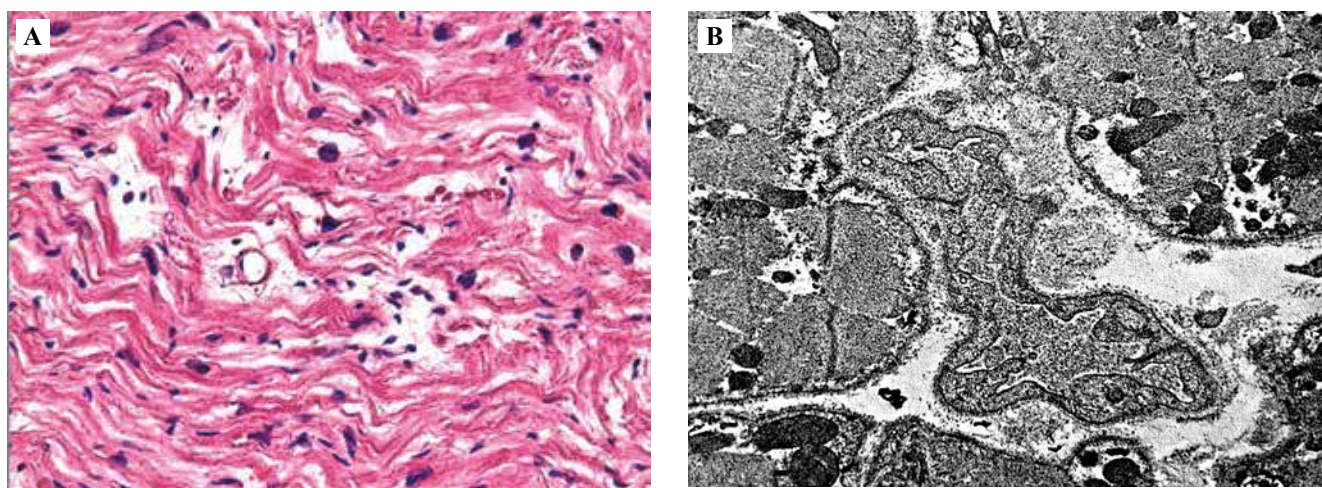


Рис. 4. Признаки повышения сосудистой проницаемости.

А – периваскулярный отек, отек межтучной ткани, волнообразная деформация мышечных волокон с разобщением кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. В – высокая пиноцитарная активность в эндотелии капилляра, перикапиллярный отек. Электронная микроскопия, $\times 14\,000$

Fig. 4. Signs of increased vascular permeability.

А – perivascular edema, interstitial edema, wavy deformation of muscle fibers with dissociation of cardiomyocytes. H&E stain, $\times 200$. В – high pinocytotic activity in the capillary endothelium, pericapillary edema. Electron microscopy, $\times 14\,000$

располагался в строме между кардиомиоцитами, повторяя конфигурацию соединительной ткани в виде тонких прослоек, а также в виде отдельных мелких скоплений.

Наше внимание также привлекла особая разновидность клеток – телоциты, которые локализованы в строме, имеют вытянутую форму и обладают длинными отростками – телоподиями, превышающими размер самой клетки. Телоциты трудно различимы в обычных микропрепаратах, так как их часто путают с фибробластами. Для их визуализации использовались имму-

ногистохимические реакции на белки S-100 и CD-117. При этом они четко определяются в небольшом количестве в виде единичных клеток, разбросанных в строме, и не выявлялись в зонах фиброза и липоматоза стромы. На рисунке 6 А представлен телоцит с длинным отростком – телоподией. Поскольку часть телоподии не попала в плоскость среза, она выглядит как изолированный от клетки фрагмент. В полях фиброза отмечено, естественно, полное отсутствие телоцитов. На рисунке 6 В представлено ультраструктурное изображение телоцита с длинным отростком – телоподией.

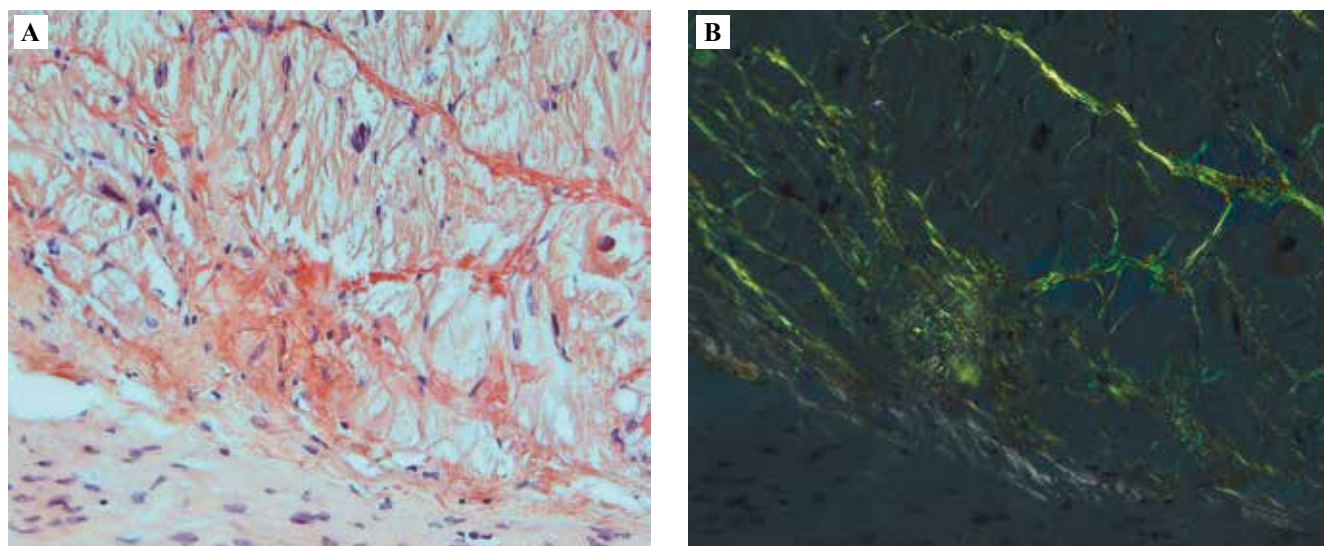


Рис. 5. Отложение амилоида в интерстициальной ткани.

А – окраска Конго красным. В – поляризационная микроскопия. А, В – $\times 400$

Fig. 5. Amyloid deposition in the interstitial tissue.

А – Congo red stain. В – polarization microscopy. А, В – $\times 400$

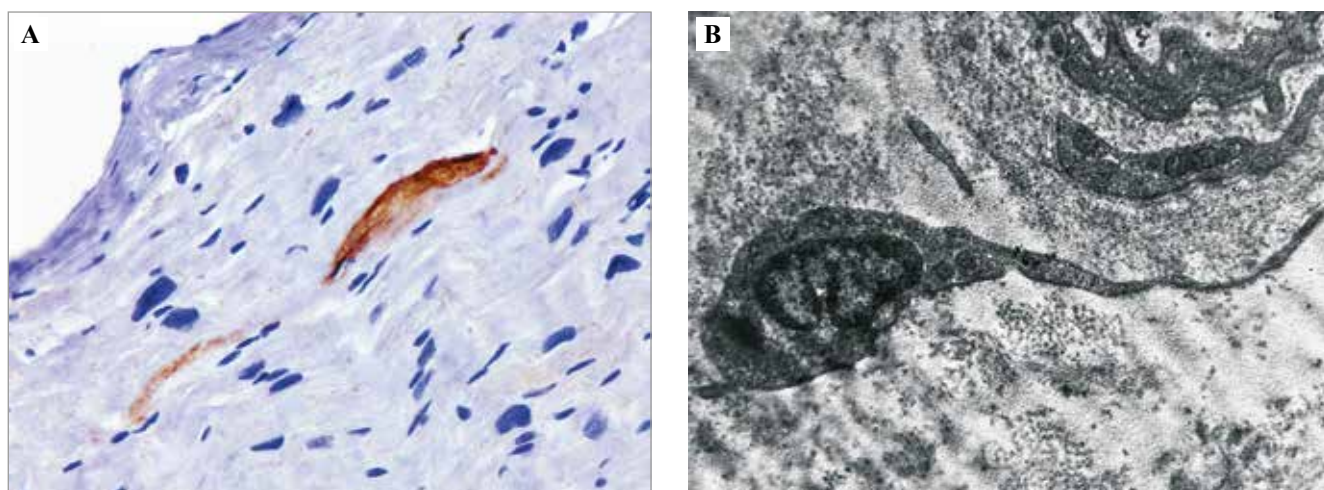


Рис. 6. Телоцит в миокарде ушка предсердия.

А – телоцит с телоподией. Иммуногистохимическая реакция на S-100, $\times 400$. В – ультраструктурное изображение телоцита с телоподией. Электронная микроскопия, $\times 8000$

Fig. 6. Telocyte in the myocardium of the atrial appendage.

А – telocyte with telopodia. Immunohistochemical reaction for S-100, $\times 400$. В – ultrastructural image of a telocyte with telopodia. Electron microscopy, $\times 8000$

Обсуждение

Перечисленные гисто- и ультраструктурные изменения составляют морфологическую основу ремоделирования ушек сердца при ФП и служат субстратом для нарушения сократимости предсердий и формирования пристеночного тромбоза. Острые изменения отмечены на фоне повышенной сосудистой проницаемости, усиленного пиноцитоза, интерстициального отека, и среди них на первый план выступает миоцитоллизис. Морфологической основой последнего, как показали наши данные, являются деструкция цитоскелета и раз-

рушение миофибрилл кардиомиоцитов. В эксперименте установлена связь миоцитоллизиса с ФП и показано усиление его формирования по мере увеличения возраста [9]. На материале кардиохирургических операций сделано заключение, что миоцитоллизис следует рассматривать как фактор риска ФП [10].

Несомненно, существенную роль в нарушении электрической стабильности миокарда играют также хронические изменения в виде кардиосклероза и липоматоза стромы, так как они вызывают разобщение пучков мышечных волокон и вытесняют телоциты –

клетки, способствующие проведению электрического импульса, что приводит в итоге к ФП. Установлено, что у пациентов с ФП содержание телоцитов в ушках левого предсердия значимо уменьшено, что коррелирует с длительностью ФП [11]. Иммуногистохимически телоциты не определялись нами в зонах фиброза и липоматоза стромы. В эксперименте показано, что фиброз ткани левого предсердия коррелирует с ФП и развитием сердечной недостаточности, и формирование фиброза связывают с повышением активности матриксных металлопротеиназ [12].

Особого внимания заслуживает факт выявления отложений амилоида в исследованных образцах. Установлено, что амилоид закономерно накапливается в предсердиях при их фибрилляции, что относится к разновидности IAA (isolated atrial amyloidosis, изолированный амилоидоз предсердий), и – важно отметить – степень амилоидных отложений коррелирует с длительностью существования ФП [13]. Мы выявили амилоид при ФП в шести из 64 биоптатов ушек сердца (9%), при этом в группе сравнения амилоид не встретился ни разу. Японские авторы на большом материале операционных биоптатов (385 пациентов) обнаружили амилоид при ФП у 40 пациентов (7% образцов) [14]. В работе Т.В. Сухачевой и соавт. показаны более высокие цифры с колебанием от 30 до 70% в зависимости от возраста [7]. Электрофизиологическими методами установлено, что отложение амилоида сопровождается снижением электрического потенциала в ткани предсердий, создавая основу электрической нестабильности и фибрилляции [15]. Источником накопления амилоидных масс, как выяснилось, является трансформирующийся в белок амилоида предсердный (мозговой) натрийуретический пептид, избыточно выделяемый тканью предсердий в ответ на перегрузку объемом крови [6].

Выявленные гистоморфологические и ультраструктурные изменения ткани ушек у оперированных пациентов с ФП отражают морфологический субстрат ремоделирования предсердий, сопровождающий фибрилляцию и тромбообразование.

Заключение

Гисто- и ультраструктурные особенности ткани ушек сердца при фибрилляции предсердий у пациентов кардиохирургического профиля характеризуются сочетанием острых и хронических изменений на фоне повышенной сосудистой проницаемости. Среди острых изменений на первый план выступает миоцитолитическая кардиомиопатия, в основе которой лежат деструкция цитоскелета и разрушение миофибрилл. Среди хронических изменений помимо склероза и липоматоза обращает на себя внимание отложение амилоида в строме миокарда. Заслуживает внимания исчезновение в полях склероза и липоматоза телоцитов – клеток, играющих немаловажную роль в проведении электрического импульса.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.В. Кактурский, Л.М. Михалева.

Сбор и подготовка материала – Н.А. Гутырчик, А.В. Стоногин. Обработка материала для световой микроскопии – Н.А. Гутырчик. Обработка материала для электронной микроскопии – Д.А. Арешидзе, М.А. Козлова.

Написание текста – З.В. Гюева, Н.А. Гутырчик, Л.В. Кактурский. Редактирование – Л.В. Кактурский, Л.М. Михалева.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.V. Kakturskiy, L.M. Mikhaleva.

Collected the data and prepared the samples – N.A. Gutyrchik, A.V. Stonogin.

Processed samples for light microscopy – N.A. Gutyrchik. Processed samples for electron microscopy – D.A. Areshidze, M.A. Kozlova.

Wrote the paper – Z.V. Goeva, N.A. Gutyrchik, L.V. Kakturskiy.

Edited the manuscript – L.V. Kakturskiy, L.M. Mikhaleva.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501–17. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
2. Zeemering S, Isaacs A, Winters J, Maesen B, Bidar E, Dimopoulou C et al. Atrial fibrillation in the presence and absence of heart failure enhances expression of genes involved in cardiomyocyte structure, conduction properties, fibrosis, inflammation, and endothelial dysfunction. *Heart Rhythm*. 2022;19(12):2115–24. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.08.019.
3. Osraneck M, Fatema K, Qaddoura F, Al-Saileek A, Barnes ME, Bailey KR et al. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):779–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.054.
4. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M et al. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 2013;111(4):595–601. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.10.049.
5. Сухачева Т.В., Васковский В.А., Серов Р.А., Ревушвили А.Ш. Изолированный амилоидоз предсердий у пациентов с фибрилляцией предсердий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2015;16(S3):184. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23469492> (получено 16.04.2026).
Sukhacheva TV, Vaskovsky VA, Serov RA, Revushvili AS. Isolated atrial amyloidosis in patients with atrial fibrillation. The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases. 2015;16(S3):184 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23469492> (accessed 16.04.2026).
6. Park J, Lee SH, Lee JS, Park JH, Joung B, Lee MH et al. High recurrence of atrial fibrillation in patients with high tissue

- atrial natriuretic peptide and amyloid levels after concomitant maze and mitral valve surgery. *J Cardiol*. 2017;69(1):345–52. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.07.012.
7. Сухачева Т.В., Васковский В.А., Ревивили А.Ш., Серов Р.А. Морфологические особенности миокарда ушек предсердий у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий. *Архив патологии*. 2017;79(4):3–12. DOI: 10.17116/patol20177943-12.
Sukhacheva TV, Vaskovsky VA, Revishvili ASH, Serov RA. Morphological features of the myocardium of the atrial appendages in patients with different forms of atrial fibrillation. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology*. 2017;79(4):3–12 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20177943-12.
 8. Гутырчик Н.А., Кактурский Л.В., Михалева Л.М., Гюева З.В., Стоногин А.В., Соловьева С.Е. и др. Гистопатология ушек сердца, удаленных при кардиохирургических операциях у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2025;14(4):32–39. DOI: 10.31088/CEM2025.14.4.32-39.
Gutyrychik NA, Kakturskiy LV, Mikhaleva LM, Gioeva ZV, Stonogin AV, Solovyova SE et al. Histopathological evaluation of heart appendages resected during cardiac surgery in patients with atrial fibrillation. *Clinical and experimental morphology*. 2025;14(4):32–39 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.4.32-39.
 9. Rossi S, Statello R, Pelà G, Leonardi F, Cabassi A, Foresti R et al. Age-related increases in cardiac excitability, refractoriness and impulse conduction favor arrhythmogenesis in male rats. *Pflugers Arch*. 2023;475(6):731–45. DOI: 10.1007/s00424-023-02812-0.
 10. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Зарубина Е.Ю. Факторы риска развития фибрилляции предсердий после реваскуляризирующей миокардиальной хирургии. *Сердечно-сосудистые заболевания*. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2005;2(6):47–62. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12864026> (получено 16.04.2026).
 11. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Зарубина Е.Ю. Risk factors for developing atrial fibrillation after revascularizing myocardial surgery. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2005;2(6):47–62 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12864026> (accessed 16.04.2026).
 12. Boixel C, Fontaine V, Rücker-Martin C, Milliez P, Louedec L, Michel JB et al. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(2):336–44. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00578-3.
 13. Mandache E, Gherghiceanu M, Macarie C, Kostin S, Popescu LM. Telocytes in human isolated atrial amyloidosis: ultrastructural remodelling. *J Cell Mol Med*. 2010;14(12):2739–47. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01200.x.
 14. Shinzato K, Takahashi Y, Yamaguchi T, Otsubo T, Nakashima K, Yoshioka G et al. Atrial amyloidosis identified by biopsy in atrial fibrillation: prevalence and clinical presentation. *Eur Heart J*. 2025;46(35):3437–49. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf332.
 15. Yamaguchi T. Atrial structural remodeling and atrial fibrillation substrate: a histopathological perspective. *J Cardiol*. 2025;85(2):47–55. DOI: 10.1016/j.jjcc.2024.05.007.

Информация об авторах

Никита Андреевич Гутырчик – научный сотрудник лаборатории патоморфологии социально значимых заболеваний РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии РУДН имени Патриса Лумумбы.

Лев Владимирович Кактурский – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель 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 РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Зарина Владиславовна Гюева – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией патоморфологии социально значимых заболеваний РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Давид Александрович Арешидзе – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией патологии клетки РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Мария Александровна Козлова – кандидат биологических наук, заведующая группой электронной микроскопии референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии, старший научный сотрудник лаборатории патологии клетки РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Алексей Васильевич Стоногин – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Author information

Nikita A. Gutyrychik – Researcher, Laboratory of Pathomorphology of Diseases of Public Health Importance, Petrovsky National Research Centre of Surgery; Assistant, Department of Histology, Cytology, and Embryology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2352-278X>

Lev V. Kakturskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0001-7896-2080>

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, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Zarina V. Gioeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Pathomorphology of Diseases of Public Health Importance, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0002-5456-8692>

David A. Areshidze – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Cell Pathology, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0003-3006-6281>

Maria A. Kozlova – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Electron Microscopy Group, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Senior Researcher, Laboratory of Cell Pathology, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0001-6251-2560>

Alexey V. Stonogin – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0002-3628-9403>

Иммуногистохимическая оценка маркеров аутофагии в моторных областях головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера

В.С. Сухоруков¹, Т.И. Баранич^{1,2}, О.В. Вельц¹, Д.Н. Воронков¹,
К.М. Окулова¹, Д.С. Лазарев^{1,3}, Е.В. Щербак⁴, А.П. Ракша⁴, В.В. Глинкина¹

¹ ФГБНУ Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

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

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

⁴ ГБУЗ Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме. Введение. Болезнь Альцгеймера – наиболее распространенная причина деменции, однако патогенез заболевания остается недостаточно изученным. Дисфункция аутофагии – процесса клиренса поврежденных белков и органелл – играет важную роль в нейродегенерации. Тем не менее данные о регион-специфичном распределении маркеров аутофагии в моторных областях мозга при болезни Альцгеймера крайне ограничены. В связи с этим целью исследования является иммуногистохимическая оценка аутофагии в нейронах головки хвостатого ядра и моторной коры пациентов с болезнью Альцгеймера.

Материалы и методы. Иммуногистохимическое исследование выполнено на аутопсийном материале головного мозга пациентов трех групп: с болезнью Альцгеймера (n=15), группа нормального старения (n=20) и группа молодого возраста (n=20). В перикарионах нейронов головки хвостатого ядра (стриатум), а также в нейронах 3-го и 5-го слоев моторной коры оценивалась интенсивность иммуногистохимической реакции.

Результаты. При старении в нейронах головки хвостатого ядра происходит снижение маркеров аутофагосом беклина-1 и LC3b, а также увеличение количества маркера поврежденных митохондрий pS65-Ub и маркера лизосом LAMP2. При болезни Альцгеймера количество маркера pS65-Ub в нейронах этой области увеличивается, тогда как количество маркеров аутофагосом беклина-1, LC3b и маркера лизосом LAMP2 значительно снижается. При старении в нейронах 3-го и 5-го слоев моторной коры наблюдается увеличение количества маркеров убиквитина и pS65-Ub, снижение количества маркеров беклина-1 и LC3b, а количество маркера LAMP2 не отличается от значений контрольной группы. При болезни Альцгеймера количество маркеров убиквитина, беклина-1, LC3b не изменяется относительно группы старения, а количество маркеров фосфорилированного убиквитина и LAMP2 снижается.

Заключение. При болезни Альцгеймера в моторных отделах головного мозга формируется регион-специфичный паттерн аутофаголизосомальной дисфункции: в стриатуме повреждение носит выраженный характер, в моторной коре преобладает менее выраженный лизосомальный дефицит при сохранной инициации аутофагии.

Ключевые слова: аутофагия, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера, моторная кора, стриатум

Для корреспонденции: Татьяна Ивановна Баранич. E-mail: baranich_tatyana@mail.ru

Для цитирования: Сухоруков В.С., Баранич Т.И., Вельц О.В., Воронков Д.Н., Окулова К.М., Лазарев Д.С., Щербак Е.В., Ракша А.П., Глинкина В.В. Иммуногистохимическая оценка маркеров аутофагии в моторных областях головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера. Клин. эксп. морфология. 2026;15(4):42–50. DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.42-50.

Данная статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Финансирование. Работа поддержана грантом Минобрнауки России на проведение крупных научных проектов по приоритетным направлениям научно-технологического развития (соглашение № 075-15-2024-638).

Статья поступила 27.04.2026. **Получена после рецензирования** 04.05.2026. **Принята в печать** 14.05.2026.

Immunohistochemical analysis of autophagy-associated proteins in the motor cortex of patients with Alzheimer's disease

V.S. Sukhorukov¹, T.I. Baranich^{1,2}, O.V. Velts¹, D.N. Voronkov¹,
K.M. Okulova¹, D.S. Lazarev^{1,3}, E.V. Shcherbak⁴, A.P. Raksha⁴, V.V. Glinkina

¹ Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

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

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Alzheimer's disease is the most common cause of dementia; however, its pathogenesis remains poorly understood. Autophagy dysfunction, a key process for the clearance of damaged proteins and organelles, plays a significant role in neurodegeneration. However, data on the region-specific distribution of autophagy markers in motor areas of the brain in Alzheimer's disease are extremely limited. Therefore, this study aimed to immunohistochemically evaluate autophagy markers in neurons of the head of the caudate nucleus and motor cortex of patients with Alzheimer's disease.

Materials and methods. An immunohistochemical study was performed on brain autopsies from three groups: patients with Alzheimer's disease (n=15), healthy aging participants (n=20), and young patients (n=20). The intensity of the immunohistochemical reaction was assessed in the perikarya of neurons in the head of the caudate nucleus (striatum) and in neurons in layers 3 and 5 of the motor cortex.

Results. With aging, neurons in the head of the caudate nucleus exhibit decreased levels of the autophagosome-associated proteins Beclin-1 and LC3b, accompanied by increased levels of the damaged mitochondria marker pS65-Ub and the lysosomal protein LAMP2. In Alzheimer's disease, neuronal pS65-Ub levels are further elevated, whereas the expression of Beclin-1, LC3b, and LAMP2 significantly reduces. In layers 3 and 5 of the motor cortex, aging is associated with increased levels of Ub and pS65-Ub, together with decreased Beclin-1 and LC3b, while LAMP2 levels remain comparable to those in the young group. In Alzheimer's disease, Ub, Beclin-1, and LC3b levels remain unchanged relative to the aging group, whereas p-Ub and LAMP2 levels are decreased.

Conclusion. In Alzheimer's disease, a region-specific pattern of autophagolysosomal dysfunction develops in the motor regions of the brain: in the striatum, the damage is more pronounced, whereas in the motor cortex, a less pronounced isolated lysosomal deficit predominates with preserved autophagy initiation.

Keywords: autophagy, neurodegeneration, Alzheimer's disease, motor cortex, striatum

Corresponding author: Tatiana I. Baranich. E-mail: baranich_tatyana@mail.ru

For citation: Sukhorukov V.S., Baranich T.I., Velts O.V., Voronkov D.N., Okulova K.M., Lazarev D.S., Shcherbak E.V., Raksha A.P., Glinkina V.V. Immunohistochemical analysis of autophagy-associated proteins in the motor cortex of patients with Alzheimer's disease. Clin. exp. morphology. 2026;15(4):42–50 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.42-50.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Funding. The study was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of Russia for carrying out large-scale scientific projects in priority areas of scientific and technological development (Agreement No. 075-15-2024-638).

Received 27.04.2026. **Received in revised form** 04.05.2026. **Accepted** 14.05.2026.

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний и наиболее частой причиной деменции в пожилом возрасте. Несмотря на широкую распространенность заболевания, его точный патогенез до сих пор остается предметом активного изучения. Известно, что ключевым морфологическим проявлением БА считается накопление в структурах головного мозга (ГМ) дефектных белков, таких как бета-амилоид (Аβ) и тау-белок. Образование внеклеточных бета-амилоидных бляшек связано с нарушением протеолиза трансмембранного белка-предшественника амилоида: вместо

неамилоидогенной α-секретазы его последовательно начинают расщеплять β-секретаза и γ-секретаза, что приводит к высвобождению из клетки пептидов Аβ, преимущественно Аβ-40 и Аβ-42. Более гидрофобный, Аβ-42 легко агрегирует, образуя сначала токсичные олигомеры, а затем нерастворимые фибриллы, которые откладываются в виде бляшек [1]. Этот процесс инициируется в неокортексе с последующим вовлечением структур лимбической системы, базальных ганглиев, а на финальных этапах – среднего мозга и мозжечка, что лежит в основе определения стадии БА по классификации Thal [2]. Стадирование БА по Braak [3] базируется на формировании внутриклеточных нейрофибрилляр-

ных клубков из гиперфосфорилированного тау-белка. Процесс начинается в трансэнториальной коре, последовательно захватывая энторинальную область, гиппокамп и лишь на последних этапах распространяясь на неокортекс, что коррелирует с клиническими проявлениями когнитивного дефицита, а именно прогрессирующим ухудшением памяти и высших корковых функций.

Ведущие симптомы заболевания обусловлены поражением медиальных височных долей (энторинальная кора, гиппокамп) и ассоциативных зон коры. Однако исследования показывают, что патологический процесс при БА носит намного более распространенный характер и затрагивает в том числе двигательные зоны мозга, что объясняет широкий спектр расстройств моторики (нарушение походки, мышечная слабость, постуральная неустойчивость [4]) у пациентов, которые могут проявляться как до манифестации деменции [5], так и на поздних стадиях заболевания на фоне когнитивного дефицита.

Применение позитронно-эмиссионной томографии показало, что по мере прогрессирования БА патологические белки накапливаются и в структурах, отвечающих за движение. В частности, значительное отложение тау-белка обнаруживается в нейронах сенсомоторной коры, что напрямую коррелирует с тяжестью моторного дефицита у пациентов [6, 7]. Больше того, поражению подвергаются и глубокие структуры мозга – базальные ядра. Накопление амилоида в структурах стриатума, являющихся ключевой частью базальных ганглиев, связывают с развитием таких симптомов как брадикинезия и нарушения походки [8]. Это позволяет предполагать наличие общих молекулярных механизмов повреждения нейронов при нейродегенеративном процессе как в моторных, так и в ассоциативных зонах ГМ.

Одним из важнейших клеточных процессов, позволяющих нейронам элиминировать белковые агрегаты и поврежденные структуры, является аутофагия – эволюционно консервативный механизм образования специализированных везикул, называемых аутофагосомами, которые поглощают внутриклеточные структуры и доставляют их в лизосому для последующей деградации [9]. Маркером поврежденных белков и структур предстает форма убиквитина, присоединение которой к поврежденному субстрату приводит к его уничтожению в протеасоме [10]. В частности, при нейродегенеративных заболеваниях повышается количество поврежденных митохондрий, которые элиминируются из клетки через механизм селективной аутофагии (митофагии), регулирующийся убиквитинкиназой PINK1 (PTEN-induced kinase 1, PTEN-индуцируемая киназа 1) и убиквитинлигазой паркином/PRKN. Известно, что для инициации PINK1/паркина – зависимого пути митофагии необходимо фосфорилирование убиквитина по серину 65 (pS65-Ub), который затем становится рецептором для паркина в митохондриях [11]. В результате этой специфической маркировки поврежденные

митохондрии распознаются рецепторами аутофагосом и затем направляются на лизосомальную деградацию. Ранее было доказано, что повышенные уровни pS65-Ub могут отражать как активность PINK1-PRKN и усиленное повреждение митохондрий, так и нарушение их последующего клиренса (митофагии) [12]. Иммуноферментный анализ лизатов лобной коры головного мозга выявил повышение уровня белка pS65-Ub в аутопсийном материале мозга пациентов с БА [13]. Показано, что при БА плотность клеток, положительных при иммуногистохимическом окрашивании на pS65-Ub, была самой высокой в гиппокампе, ниже в миндалевидном теле и наименьшей в скорлупе. Наряду с этим обнаружено, что количество pS65-Ub-положительных структур сильно коррелирует с выраженностью отложения тау-белка [14].

Ряд исследований демонстрирует, что при БА также наблюдаются нарушение образования аутофагосом и выраженная лизосомальная дисфункция. Так, исследование серого вещества средней лобной коры головного мозга пациентов с БА выявило снижение уровня белка беклина-1 – маркера предшественников аутофагосом, называемых фагофорами. На моделях БА у мышей снижение экспрессии беклина-1 привело к увеличению внутриклеточного и внеклеточного накопления Aβ, нейронным аномалиям и прогрессированию нейродегенерации [15], подтверждая роль аутофагии в патогенезе БА. Кроме того, на этой модели было доказано, что накопление аутофагосом в дендритах предшествует образованию внеклеточных амилоидных бляшек, это позволяет предположить, что активация аутофагии является ранним ответом клетки на патологический процесс, а не следствием образования амилоидных бляшек [16].

В настоящее время данные о распределении белков, участвующих в аутофагии, в моторной коре и стриатуме головного мозга человека при БА крайне малочисленны, при этом исследование системы аутофагического клиренса в этих областях является актуальным и важным для понимания патогенеза моторных симптомов, а также поиска новых терапевтических мишеней. Все сказанное выше определило цель данного исследования – изучение иммуногистохимического распределения маркеров аутофагии в нейронах стриатума и моторной коры при БА.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук. Все этапы исследования соответствуют законодательству Российской Федерации и нормативным документам Российского центра неврологии и нейронаук, а также одобрены локальным этическим комитетом Российского центра неврологии и нейронаук (протокол № 7-2/24 от 02.09.2024). Данное исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной

медицинской ассоциации 1964 года (7-й пересмотр, 2013). Использованный аутопсийный материал пациентов с БА получен от 15 умерших с подтвержденной болезнью Альцгеймера (стадия по Thal 3–4, Braak 3–4), в возрасте старше 85 лет (85–89 лет), причиной смерти которых стала тромбоэмболия легочной артерии при наличии постинфарктного или атеросклеротического кардиосклероза на фоне гипертонической болезни. Для сравнительного анализа нами был использован аутопсийный материал пациентов двух групп: первая группа – нормальное старение, материал получен от лиц старше 85 лет (85–99 лет) без болезни Альцгеймера, умерших по аналогичным причинам ($n=20$); вторая группа – молодые пациенты (35–45 лет) с диагнозом внезапной сердечной смерти ($n=20$). Критерии исключения (для всех трех групп): острый и перенесенный инсульт, хронические неврологические и нервно-мышечные болезни, заболевания сердечно-сосудистой и других систем с декомпенсацией (выраженной недостаточностью), острое течение инфекционных, инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваний, злокачественные опухоли любой локализации III–IV стадии, алкоголизм и наркомания. Кроме того, в исследование не включались умершие с асимптомным гемодинамически значимым атеростенозом церебральных артерий (сужение просвета артерий на 70% и более), а также с артериальной гипертонией 3-й степени в анамнезе. В каждом случае для микроскопического исследования вырезали блоки длиной 2–2,5 см, шириной 1–1,5 см и толщиной 0,5–0,7 см из следующих областей: нижняя треть передней центральной извилины (моторная кора) и средняя часть головки хвостатого ядра. Вырезанные блоки фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 часов, после чего материал был обработан по стандартной методике (обезвоживание спиртом, применение ксилола) с последующей заливкой в парафин.

Для выполнения иммуногистохимического исследования изготовлены срезы толщиной 3 мкм, которые были нанесены на предметные стекла с положительным зарядом поверхности SuperFrost Plus (Thermo Scientific, США), а затем высушены в термостате в течение 24 часов при температуре $+48^{\circ}\text{C}$. Для обзорных целей полученные гистологические препараты были окрашены гематоксилином и эозином, а также по Нисслю. Для иммуногистохимического исследования использованы антитела к убиквитину (Ub, поликлональные, Abcam, США, ab140601, 1:200), маркирующему в клетке белки, предназначенные для протеасомной деградации; антитела к фосфорилированному убиквитину по серину 65 (поликлональные, MilliporeSigma, Германия, ABS1513-I, 1:150), селективно маркирующему поврежденные митохондрии [17]; антитела к белку беклин-1 (поликлональные; Abcam; США, ab62557, 1:100) – маркеру предшественника аутофагосомы; антитела к белку LC3b (поликлональные, Abcam, США, ab243506,

1:200) – маркеру аутофагосом; антитела к белку LAMP2 (поликлональные, Invitrogen, США, PA1-655, 1:200), маркирующему лизосомы.

Тепловую демаскировку антигенов проводили в цитратном буфере (pH 6,0, Novocastra) в течение 15 минут. Инкубация с первичными антителами проводилась 12 часов при температуре $+4^{\circ}\text{C}$. Для выявления связывания антител использовали набор реагентов для визуализации на основе полимера NovoLink и пероксидазы (Novolink Polymer Detection Systems, Германия). На микрофотографиях препаратов, полученных с помощью микроскопа Leica DMLB (Leica Microsystems, Германия) и цифровой камеры Leica DC-300 (Leica Microsystems, Германия) с использованием программы Leica Qwin 2.7 (Германия) в перикарионах 150 нейронов в каждом случае оценивали интенсивность иммунопероксидазной реакции в следующих зонах: в области стриатума (головка хвостатого ядра) и в 3-м и 5-м слоях моторной коры. Тела и ядра нейронов выделяли на изображении с помощью графического планшета Wacom Intuos Pro (Wacom Company, Япония) и оценивали среднюю яркость выделенной области (в условных единицах: 256 градаций яркости 8-битного изображения, где 0 – белый, 255 – черный), вычитая значения фонового окрашивания.

Для статистической обработки и представления данных использовали программы Statistica 13.0 (Statsoft, США) и GraphPad Prism 8.0 (Dotmatics, США). Нормальность распределения оценивали по тесту Шапиро–Уилка, который показал нормальное распределение по всем исследуемым параметрам в группах. Для сравнения групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным тестом Fisher LSD. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Головка хвостатого ядра (стриатум)

При окрашивании гематоксилином и эозином, а также по Нисслю в области головки хвостатого ядра были визуализированы наиболее многочисленные в этой области ГМ средние шипиковые нейроны – клетки относительно небольшого размера с перикарионом округлой формы. Иммуногистохимическое окрашивание каждым маркером (LC3b, LAMP2, беклин-1, Ub, pS65-Ub) при высоком содержании исследуемого белка в перикарионах этих нейронов было диффузным и сравнительно однородным. В случае низкого уровня маркеров наблюдалось преимущественное скопление метки ближе к одному из полюсов перикариона.

При старении в нейронах головки хвостатого ядра происходит снижение уровня маркеров беклина-1 и LC3b (оба значения $<0,0001$), а также увеличение количества маркеров Ub, p-Ub (фосфорилированный убиквитин) и LAMP2 (все значения $<0,0001$).

При БА количество маркера Ub значительно не меняется относительно группы старения. При этом

количество маркера p-Ub растёт ($<0,0001$), тогда как количество маркеров беклина-1, LC3b и LAMP2 существенно снижается (все значения $<0,0001$) (рис. 1).

Моторная кора

При окрашивании гематоксилином и эозином, а также по Нисслю в моторной коре при физиологическом старении наблюдалось некоторое снижение количества тигроида. При БА в 3-м и 5-м слоях коры возрастало количество клеток с полностью лизированным веществом Ниссля и неразличимым ядром. Также присут-

ствовали нейроны с кариопикнозом и деформацией структуры перикариона с потерей его четких контуров. Иммуногистохимическое окрашивание каждым маркером (LC3b, LAMP2, беклин-1, Ub, pS65-Ub) при высоком содержании исследуемого белка в перикарионах этих нейронов было диффузным и сравнительно однородным. В случае низкого уровня маркеров наблюдалось преимущественное скопление метки ближе к одному из полюсов перикариона (рис. 2).

При старении в нейронах 3-го и 5-го слоев моторной коры наблюдается увеличение количества маркеров Ub

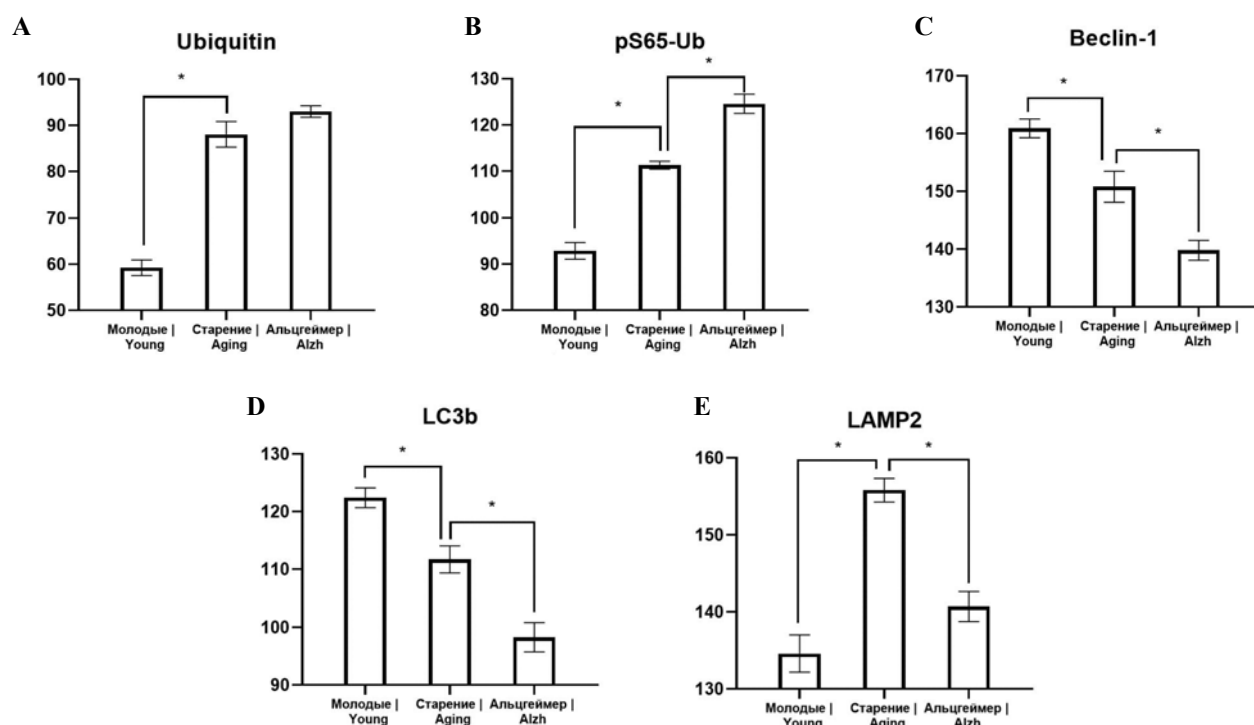


Рис. 1. Результаты морфометрического анализа иммуногистохимического распределения маркеров Ub (A), pS65-Ub (B), беклина-1 (C), LC3b (D) и LAMP2 (E) в цитоплазме нейронов головки хвостатого ядра
Young – группа молодых пациентов, Aging – группа старения, Alzh – группа пациентов с БА

Fig. 1. Results of morphometric analysis of the immunohistochemical distribution of Ub (A), pS65-Ub (B), Beclin-1 (C), LC3b (D), and LAMP2 (E) markers in the cytoplasm of neurons in the caudate nucleus.
Young – young patients; Aging – healthy aging patients; Alzh – AD patients

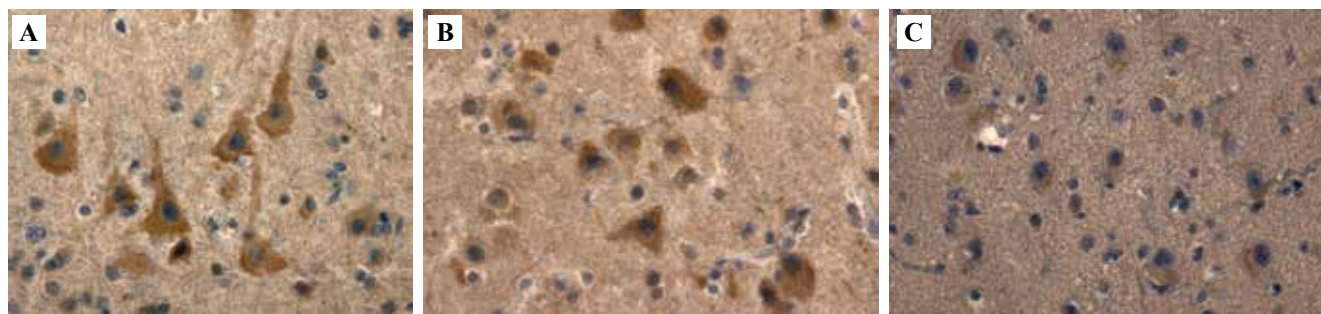


Рис. 2. Иммуногистохимическое распределение маркера LAMP2 в нейронах 5-го слоя моторной коры в группах молодого возраста (A), старения (B) и пациентов с БА (C), $\times 40$

Fig. 2. Immunohistochemical distribution of the LAMP2 marker in neurons of layer 5 of the motor cortex in young patients (A), healthy aging patients (B), and patients with AD (C), $\times 40$

и p-Ub (все значения $<0,0001$), снижение количества маркеров беклина-1 и LC3b (все значения $<0,0001$), а количество маркера LAMP2 не отличается от контрольных значений.

При БА количество маркеров Ub, беклина-1, LC3b не изменяется относительно группы старения, а количество маркеров p-Ub и LAMP2 снижается (все значения $<0,0001$) (рис. 3).

Обсуждение

В нейронах стриатума при старении наблюдается увеличение количества маркера Ub, что может свидетельствовать о росте количества субстратов, предназначенных для деградации. Повышение реакции маркера pS65-Ub может указывать на увеличение количества дефектных митохондрий. Полученные изменения маркера pS65-Ub согласуются с данными ряда исследова-

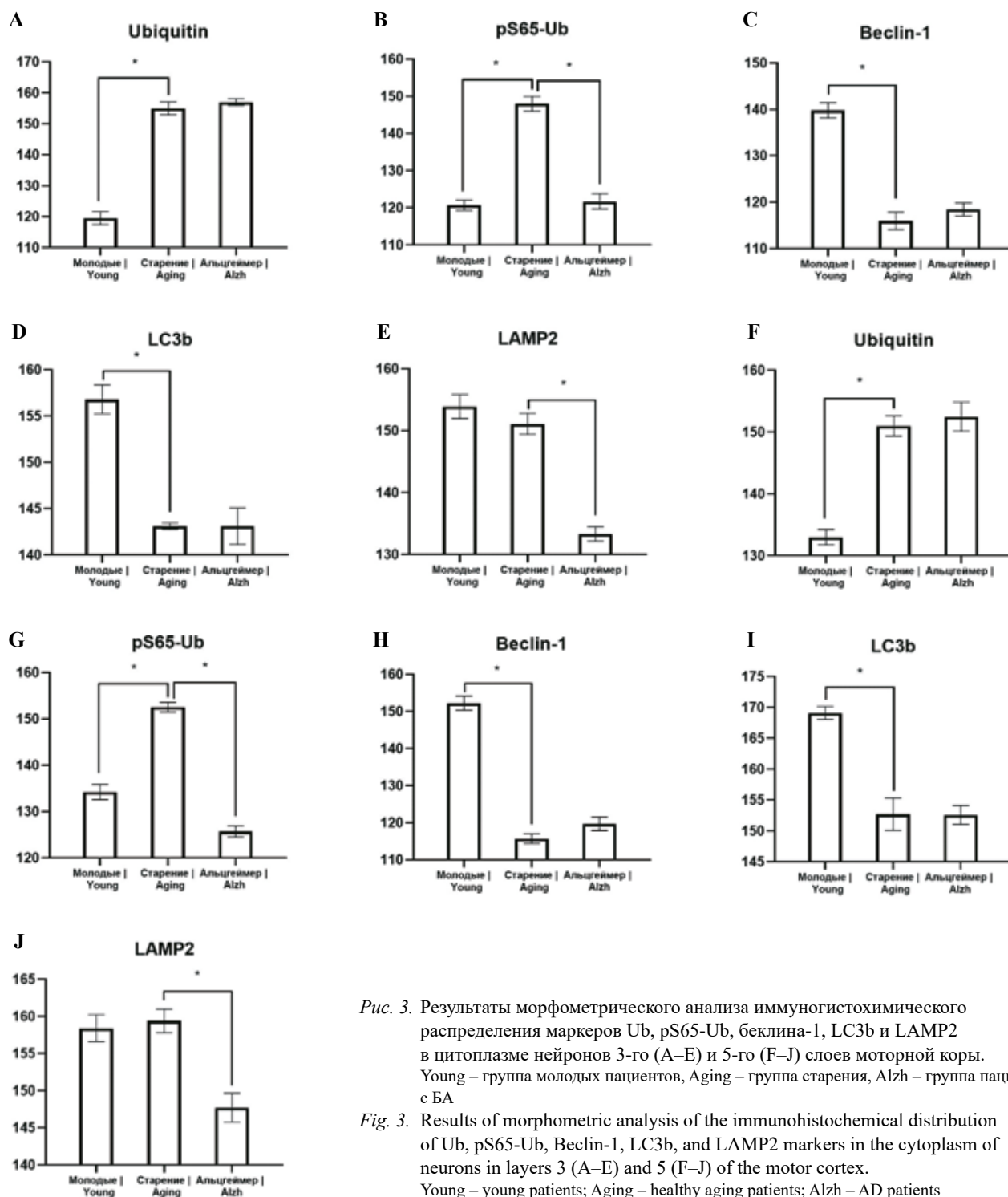


Рис. 3. Результаты морфометрического анализа иммуногистохимического распределения маркеров Ub, pS65-Ub, беклина-1, LC3b и LAMP2 в цитоплазме нейронов 3-го (А–Е) и 5-го (F–J) слоев моторной коры. Young – группа молодых пациентов, Aging – группа старения, Alzh – группа пациентов с БА

Fig. 3. Results of morphometric analysis of the immunohistochemical distribution of Ub, pS65-Ub, Beclin-1, LC3b, and LAMP2 markers in the cytoplasm of neurons in layers 3 (A–E) and 5 (F–J) of the motor cortex. Young – young patients; Aging – healthy aging patients; Alzh – AD patients

ний [16, 17], показавших накопление этого белка с возрастом в мозге человека, полученном при аутопсии, а также у мышей.

При этом снижение количества белка беклин-1 (маркер предшественника аутофагосомы) и снижение уровня LC3b (маркер собственно аутофагосом) могут свидетельствовать о недостаточности образования и количества аутофагосом при значительном количестве поврежденных структур (в том числе митохондрий), маркированных для утилизации. Обнаруженное на этом фоне повышение количества лизосом (повышение уровня маркера LAMP2) может объясняться усилением катаболических потребностей нейрона на фоне аутофаголизосомальной дисфункции, по-видимому, обусловленной снижением количества аутофагосом.

В нейронах стриатума при БА уровень Ub значимо не меняется относительно показателя группы старения, но уровень pS65-Ub растет, что может указывать на повышение количества дефектных митохондрий. Эти результаты соответствуют данным об увеличении количества поврежденных митохондрий (окрашенных pS65-Ub) в пораженных при БА областях мозга [18]. Для маркеров беклин-1 и LC3b выявлено снижение уровня в сравнении с группой старения, что свидетельствует о выраженной недостаточности образования и количества аутофагосом. Кроме этого, снижение реакции маркера LAMP2 относительно показателей группы старения может указывать на уменьшение числа лизосом при БА. Таким образом, при БА в стриатуме на фоне возросшей потребности нейронов в митохондриях наблюдается недостаточность ключевых компонентов этого процесса – образования (снижение реакции маркера беклин-1) и количества аутофагосом (снижение реакции маркера LC3b), а также снижение возможности лизосомальной деградации дефектных структур (снижение реакции маркера LAMP2). Это может лежать в основе накопления токсичных белков и дисфункции нейронов стриатума, проявляющихся двигательными нарушениями при БА.

В нейронах моторной коры при старении наблюдаются изменения, аналогичные обнаруженным в нейронах стриатума: недостаточность образования и количества аутофагосом при значительном количестве структур (в том числе митохондрий), маркированных для утилизации. В то же время в отличие от нейронов стриатума в нейронах моторной коры не обнаружено увеличение реакции маркера лизосом LAMP2, что делает нейроны моторной коры потенциально более уязвимыми к возрастной нейродегенерации.

В нейронах моторной коры при БА уровень убиквитина значимо не меняется относительно показателя группы старения, что аналогично реакции нейронов стриатума. Однако уровень маркера pS65-Ub достоверно ниже аналогичного показателя в группе старения, что может указывать на снижение количества дефектных митохондрий. Полученные результаты достаточно

неожиданны, поскольку известно, что маркер pS65-Ub значительно накапливается в лобной коре, амигдале и гиппокампе с увеличением возраста и при БА [18]. Кроме того, полученные результаты противоположны характеру реакции нейронов стриатума, в которых был зафиксирован рост количества дефектных митохондрий. Возможным объяснением может являться относительно более позднее повреждение нейронов моторной коры отложениями гиперфосфорилированного тау-белка при БА, поскольку, как было сказано ранее, количество pS65-Ub-положительных структур сильно коррелирует с выраженностью отложения тау-белка [17]. Тем не менее механизмы снижения pS65-Ub в нейронах моторной коры при нейродегенеративных заболеваниях требуют дальнейшего исследования. Относительно низкое количество дефектных митохондрий в этих нейронах при БА может объясняться не отличающуюся от таковой в группе нормального старения реакцию маркеров беклин-1 и LC3b. Аналогично реакции нейронов стриатума в нейронах моторной коры обнаружено снижение уровня маркера LAMP2 относительно показателя группы старения, что может указывать на снижение количества лизосом в нейронах при БА. Интересно отметить исследование, показывающее, что снижение количества белка LAMP2 в нейронах сетчатки также приводит к накоплению белков, ассоциированных с нейродегенерацией (APOE, кластерин), и последующей гибели клеток [19]. C.Y. Law et al. в своем исследовании [20] обнаружили, что в условиях отсутствия окислительного стресса существенной разницы в жизнеспособности между контрольными и LAMP2-дефицитными нейронами не наблюдалось. Однако при воздействии окислительного стресса в LAMP2-дефицитных нейронах отмечалось значительное увеличение апоптоза. Вероятно, в нейронах базальных ядер и моторной коры при БА происходит сочетание хронического окислительного стресса, возрастного нарушения протеостаза и локального дефицита маркера LAMP2, запускающее апоптоз и необратимую нейродегенерацию [21].

Заключение

Исследование показало, что при болезни Альцгеймера в моторных отделах головного мозга формируется регион-специфичный паттерн аутофаголизосомальной дисфункции: в стриатуме повреждение носит более выраженный характер (блок на этапах формирования аутофагосом и финальной лизосомальной деградации), тогда как в моторной коре преобладает менее выраженный, изолированный лизосомальный дефицит при сохранной инициации аутофагии. Кроме того, обнаружено различное распределение маркера дефектных митохондрий pS65-Ub в нейронах моторных структур: повышение в нейронах стриатума и снижение в нейронах моторной коры при болезни Альцгеймера по сравнению с аналогичными показателями при физиологическом старении. Фактором, объединяющим обе

исследованные зоны головного мозга, является снижение уровня маркера LAMP2 при болезни Альцгеймера, что свидетельствует о лизосомальной недостаточности как общем механизме, по-видимому, усиливающим развитие нейродегенерации в этих зонах, и это необходимо учитывать при разработке таргетных терапевтических стратегий, направленных на модуляцию лизосомальной функции.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – В.С. Сухоруков, Т.И. Баранич, В.В. Глинка.
Сбор и обработка материала – Т.И. Баранич, О.В. Вельц, Д.Н. Воронков, Е.В. Щербак, А.П. Ракша.
Написание текста – В.С. Сухоруков, Т.И. Баранич, В.В. Глинка.
Редактирование – К.М. Окулова, Е.В. Щербак, Д.С. Лазарев.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – V.S. Sukhorukov, T.I. Baranich, V.V. Glinkina.
Collected the data and performed the analysis – T.I. Baranich, O.V. Velts, D.N. Voronkov, E.V. Shcherbak, A.P. Raksha.
Wrote the paper – V.S. Sukhorukov, T.I. Baranich, V.V. Glinkina.
Edited the manuscript – K.M. Okulova, E.V. Shcherbak, D.S. Lazarev.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, Borchelt D, Iwatsubo T et al. APP processing and synaptic function. *Neuron*. 2003;37(6):925–37. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00124-7.
- Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002;58(12):1791–800. DOI: 10.1212/wnl.58.12.1791.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239–59. DOI: 10.1007/BF00308809.
- Andrade-Guerrero J, Martínez-Orozco H, Villegas-Rojas MM, Santiago-Balmaseda A, Delgado-Minjares KM, Pérez-Segura I et al. Alzheimer's disease: understanding motor impairments. *Brain Sci*. 2024;14(11):1054. DOI: 10.3390/brainsci14111054.
- Tian Q, Resnick S, Ferrucci L. Early characteristics and biomarkers of cognitive impairment and dementia with prior motor impairment. *Innov Aging*. 2022;6(Suppl 1):333. DOI: 10.1093/geroni/igac059.1313.
- Fares A, Borrmann D. Neurochemical aspects of Alzheimer's disease and movement disturbances: a theory of β -amyloid and τ -protein. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2018;33(8):535–40. DOI: 10.1177/1533317518790631.
- Na HK, Cho H, Lee HS, Kim HK, Yoon S, Lee JH et al. Neural basis of motor symptoms in Alzheimer's disease: role of regional tau burden and cognition. *Alzheimers Dement*. 2025;21(8):e70598. DOI: 10.1002/alz.70598.
- Albers MW, Gilmore GC, Kaye J, Murphy C, Wingfield A, Bennett DA et al. At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(1):70–98. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.04.514.
- Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, Bento CF, Andrews SP, Ashkenazi A et al. Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. *Neuron*. 2017;93(5):1015–34. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.01.022.
- Yau R, Rape M. The increasing complexity of the ubiquitin code. *Nat Cell Biol*. 2016;18(6):579–86. DOI: 10.1038/ncb3358.
- Wang Q, Sun Y, Li TY, Auwerx J. Mitophagy in the pathogenesis and management of disease. *Cell Res*. 2026;36(1):11–37. DOI: 10.1038/s41422-025-01203-7.
- Tran NLK, Hou X, Heckman MG, Fiesel FC, Koga S, Watkins MM et al. Association of mitochondrial genetic background with pS65-Ub in Lewy body disease. *Acta Neuropathol*. 2026;151(1):23. DOI: 10.1007/s00401-026-02993-9.
- Hou X, Watzlawik JO, Cook C, Liu CC, Kang SS, Lin WL et al. Mitophagy alterations in Alzheimer's disease are associated with granulovacuolar degeneration and early tau pathology. *Alzheimers Dement*. 2020;17(3):417–30. DOI: 10.1002/alz.12198.
- Fiesel FC, Watzlawik JO, Heckman MG, Blumenfeld SG, Rigby MJ, Kehili M et al. Phosphorylated ubiquitin as a clinical biomarker for mitochondrial damage in neurodegenerative diseases. *Aging Dis*. 2025. DOI: 10.14336/AD.2025.1220.
- Krishnan S, Shrestha Y, Jayatunga DPW, Rea S, Martins R, Bharadwaj P. Activate or inhibit? Implications of autophagy modulation as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6739. DOI: 10.3390/ijms21186739.
- Pickford F, Masliah E, Britschgi M, Lucin K, Narasimhan R, Jaeger PA et al. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(6):2190–9. DOI: 10.1172/JCI33585.
- Watzlawik JO, Hou X, Fricova D, Ramnarine C, Barodia SK, Gendron TF et al. Sensitive ELISA-based detection method for the mitophagy marker p-S65-Ub in human cells, autopsy brain, and blood samples. *Autophagy*. 2021;17(9):2613–28. DOI: 10.1080/15548627.2020.1834712.
- Nashiro K, Sakaki M, Mather M. Age differences in brain activity during emotion processing: reflections of age-related decline or increased emotion regulation? *Gerontology*. 2012;58(2):156–63. DOI: 10.1159/000328465.
- Notomi S, Ishihara K, Efsthathiou NE, Lee JJ, Hisatomi T, Tachibana T et al. Genetic LAMP2 deficiency accelerates the age-associated formation of basal laminar deposits in the retina. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(47):23724–34. DOI: 10.1073/pnas.1906643116.
- Law CY, Siu CW, Fan K, Lai WH, Au KW, Lau YM et al. Lysosomal membrane permeabilization is involved in oxidative stress-induced apoptotic cell death in LAMP2-deficient iPSCs-derived cerebral cortical neurons. *Biochem Biophys Res*. 2016;5:335–45. DOI: 10.1016/j.bbrep.2016.01.010.
- Krance SH, Wu CY, Chan ACY, Kwong S, Song BX, Xiong LY et al. Endosomal-lysosomal and autophagy pathway in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2022;88(4):1279–92. DOI: 10.3233/JAD-220360.

Информация об авторах

Владимир Сергеевич Сухоруков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Татьяна Ивановна Баранич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук, доцент кафедры анатомии и гистологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Ольга Владимировна Вельц – научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Дмитрий Николаевич Воронков – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Ксения Максимовна Окулова – научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Дмитрий Сергеевич Лазарев – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук, доцент кафедры патологической анатомии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Екатерина Вадимовна Щербак – врач-патологоанатом ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

Александр Петрович Ракша – доктор медицинских наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

Валерия Владимировна Глинкина – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Author information

Vladimir S. Sukhorukov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

<https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

Tatiana I. Baranich – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences; Associate Professor, Department of Anatomy and Histology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0002-8999-9986>

Olga V. Velts – Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

<https://orcid.org/0009-0003-0223-7335>

Dmitry N. Voronkov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

<https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>

Kseniia M. Okulova – Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

<https://orcid.org/0009-0009-8464-9766>

Dmitry S. Lazarev – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences; Associate Professor, Department of Pathology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0009-0004-8780-6425>

Ekaterina V. Shcherbak – Pathologist, Pirogov City Clinical Hospital No. 1.

<https://orcid.org/0009-0006-0346-4523>

Alexander P. Raksha – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathology Department, Pirogov City Clinical Hospital No. 1.

<https://orcid.org/0009-0005-7897-5179>

Valeria V. Glinkina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

<https://orcid.org/0000-0001-8708-6940>

Дифференциальная диагностика саркомы Капоши и бациллярного ангиоматоза: от клиники до ультраструктуры

*П.А. Ведяпин, М.А. Козлова, К.Ю. Мидибер, Н.К. Шахпазян,
Н.К. Садыхов, А.С. Бучака, В.П. Черников, Р.В. Деев, Л.М. Михалева*

ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

Резюме. Введение. Дифференциальная диагностика кожных проявлений саркомы Капоши и бациллярного ангиоматоза у ВИЧ-инфицированных пациентов клинически крайне трудна. Стандартная гистология часто не дает однозначного ответа из-за схожести картины.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы восемь наблюдений (шесть – саркома Капоши, два – бациллярный ангиоматоз). Выполнены гистологическое, иммуногистохимическое (HHV-8, CD31, CD34, ERG, Ki-67), молекулярно-генетическое исследования и трансмиссионная электронная микроскопия.

Результаты. При саркоме Капоши выявлены диффузный рост веретеновидных клеток, щелевидные сосуды, экстравазаты эритроцитов, при бациллярном ангиоматозе – дольковая пролиферация капилляров с крупными эндотелиоцитами, нейтрофильная инфильтрация и некрозы. Иммуногистохимически ядерная реакция на HHV-8 отмечена только при саркоме Капоши, что подтверждено полимеразной цепной реакцией. Трансмиссионная электронная микроскопия позволила установить ультраструктурные различия: при саркоме Капоши визуализируются тонкостенные сосуды с прерывистой базальной мембраной, отсутствие телец Вейбеля–Паладе и наличие скоплений вирионов HHV-8, а в случае бациллярного ангиоматоза неповрежденная базальная мембрана, тельца Вейбеля–Паладе, внеклеточные бактерии и нейтрофильная инфильтрация.

Заключение. Иммуногистохимическое исследование с антителами к HHV-8 является наиболее быстрым первичным методом верификации саркомы Капоши. При сомнительных результатах или недоступности полимеразной цепной реакции методом выбора может быть трансмиссионная электронная микроскопия, обеспечивающая прямую визуализацию вирусных частиц или бактерий. Предложенный алгоритм повышает точность диагностики и позволяет своевременно назначить этиотропную терапию.

Ключевые слова: саркома Капоши, бациллярный ангиоматоз, ВИЧ-инфицированные пациенты, дифференциальная диагностика, иммуногистохимия, HHV-8, электронная микроскопия

Для корреспонденции: Павел Александрович Ведяпин. E-mail: wediapin@mail.ru

Для цитирования: Ведяпин П.А., Козлова М.А., Мидибер К.Ю., Шахпазян Н.К., Садыхов Н.К., Бучака А.С., Черников В.П., Деев Р.В., Михалева Л.М. Дифференциальная диагностика саркомы Капоши и бациллярного ангиоматоза: от клиники до ультраструктуры. Клин. эксп. морфология. 2026;15(4):51–61. DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.51-61.

Данная статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 25.05.2026. Получена после рецензирования 03.06.2026. Принята в печать 22.06.2026.

Differential diagnosis of Kaposi sarcoma and bacillary angiomatosis: from clinical presentation to ultrastructure

*P.A. Vedyapin, M.A. Kozlova, K.Yu. Midiber, N.K. Shakhpazyan,
N.K. Sadykhov, A.S. Buchaka, V.P. Chernikov, R.V. Deev, L.M. Mikhaleva*

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Differential diagnosis of cutaneous manifestations of Kaposi sarcoma and bacillary angiomatosis in HIV-infected patients is particularly challenging in clinical practice. Routine histology may be inconclusive because of overlapping histological features.

Materials and methods. We retrospectively analyzed 6 cases of Kaposi sarcoma and 2, of bacillary angiomatosis. Histological, immunohistochemical (HHV-8, CD31, CD34, ERG, and Ki-67), and molecular genetic studies, as well as transmission electron microscopy, were performed.

Results. In Kaposi sarcoma, we observed a diffuse proliferation of spindle cells, slit-like vessels, and erythrocyte extravasation. Bacillary angiomatosis showed lobular capillary proliferation with large endothelial cells, neutrophilic infiltration, and necrosis. Immunohistochemistry revealed nuclear expression of HHV-8 only in Kaposi sarcoma, which was confirmed by polymerase chain reaction. Transmission electron microscopy demonstrated ultrastructural differences: Kaposi sarcoma was characterized by thin-walled vessels with a discontinuous basement membrane, absence of Weibel–Palade bodies, and presence of HHV-8 virion aggregates; in bacillary angiomatosis, we detected an intact basement membrane, Weibel–Palade bodies, extracellular bacteria, and neutrophilic infiltration.

Conclusion. Immunohistochemical staining for HHV-8 is the most rapid primary method for confirming Kaposi sarcoma. When results are equivocal or polymerase chain reaction is unavailable, transmission electron microscopy may provide a useful diagnostic alternative by enabling direct visualization of viral particles or bacteria. The proposed algorithm improves diagnostic accuracy and facilitates timely administration of etiologic therapy.

Keywords: Kaposi sarcoma, bacillary angiomatosis, HIV-infected patients, differential diagnosis, immunohistochemistry, HHV-8, electron microscopy

Corresponding author: Pavel A. Vedyapin. E-mail: wedyapin@mail.ru

For citation: Vedyapin P.A., Kozlova M.A., Midiber K.Yu., Shakhpazyan N.K., Sadykhov N.K., Buchaka A.S., Chernikov V.P., Deev R.V., Mikhaleva L.M. Differential diagnosis of Kaposi sarcoma and bacillary angiomatosis: from clinical presentation to ultrastructure. Clin. exp. morphology. 2026;15(4)51–61 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.51-61.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

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

Received 25.05.2026. **Received in revised form** 03.06.2026. **Accepted** 22.06.2026.

Введение

У пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией развитие оппортунистических заболеваний остается серьезной клинической проблемой.

Среди кожных проявлений особую диагностическую сложность представляют сосудистые новообразования, в первую очередь саркома Капоши (СК) и бациллярный ангиоматоз (БА) [1]. Кожные проявления СК и БА имеют различное инфекционное происхождение. Причиной саркомы Капоши является вирус герпеса 8-го типа (human herpesvirus 8, HHV-8), а бактериального ангиоматоза – *Bartonella henselae* и *Bartonella quintana*, резервуарами которых в природе служат кошки и платяные вши соответственно [2]. Несмотря на разную природу этих заболеваний, их клинические проявления в виде красновато-бурых узелков и бляшек на коже и микроскопическая картина, характеризующаяся пролиферацией веретеновидных клеток с формированием сосудистых щелей, могут быть поразительно схожими [3, 4].

Ошибка в дифференциальной диагностике ведет к назначению неправильной терапии. Пациент с БА, ошибочно диагностированным как СК, не получит необходимого лечения антибиотиками, а пациент с СК, принятой за БА, будет лишен своевременной противоопухолевой и антиретровирусной терапии [5].

В современной практике при различных видах патологии для верификации заболевания используют широкий спектр методов: классические гистологические,

иммуногистохимические (ИГХ), молекулярно-генетические и трансмиссионную электронную микроскопию (ТЭМ). Тем не менее отсутствие четкого алгоритма последовательности в использовании перечисленных выше методов может приводить к диагностической неопределенности.

Цель настоящего исследования – разработать и обосновать принцип комплексной дифференциальной диагностики СК и БА у ВИЧ-инфицированных пациентов на основе интеграции современных методов.

Материалы и методы

За 2024 и 2025 годы был проведен ретроспективный анализ клинико-морфологических данных восьми ВИЧ-инфицированных пациентов с кожными сосудистыми новообразованиями. Выполнены гистологическое, ИГХ, молекулярно-генетическое исследования биоптатов кожи. Полученные образцы тканей фиксировали в 10% забуференном формалине, после стандартной проводки кусочки заливали в парафин, готовили срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Граму, Маллори, Вартину–Старри, Циллю–Нильсену, Шифф-реактивом. На парафиновых срезах выполняли ИГХ-исследование с использованием панели антител к HHV-8 (13B10, Cell Marque, США), ERG, CD31 (JC70, Cell Marque, США), CD34 (QEnd/10, Cell Marque, США), S100 (4C49, Cell Marque, США) и Ki-67 (SP6, Cell Marque, США). Для всех случаев проводили полимеразную цепную реак-

цию (ПЦР) для выявления HHV-8 в парафиновых блоках. Ввиду отсутствия необходимых реактивов ПЦР на *Bartonella* spp. не выполнялось. На основании результатов гистопатологической верификации пациенты были распределены в две группы: с СК (n=6) и с БА (n=2).

Исследование одобрено этическим комитетом Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского (протокол № 5 от 23.05.2025).

Молекулярно-генетический метод

ДНК была выделена из фиксированного в формалине парафинизированного образца с помощью набора для выделения «ДНК-ТКАНЬ-М» («ТестГен», Россия) согласно протоколу. Срез не менее 10 мкм с блока подвергали депарафинизации.

Лизис осуществляли на протяжении ночи. Лизат инкубировали при температуре 90°C в течение часа для нивелирования химической модификации, вызванной формалином. Очистку лизата проводили с помощью магнитных частиц («ТестГен», Россия). Очищенную ДНК погружали в ТЕ буфер («ТестГен», Россия).

Контроль качества ДНК осуществляли с помощью спектрофотометра ($A_{260}/A_{280} \geq 1.7$).

Выявление вирусной ДНК осуществляли с помощью набора HHV-8 («ДНК-Технология», Россия) методом ПЦР согласно инструкции по применению. Набор предназначен для выявления ДНК HHV-8 в биологическом материале человека методом ПЦР в режиме реального времени.

Для проведения ПЦР использовали термоциклер «ДТпрайм» (модификация M1) («ДНК-Технология», Россия).

Трансмиссионная электронная микроскопия

Для ТЭМ фрагменты тканей размером 1 мм³ фиксировали в 2,5% растворе глutarового альдегида на фосфатном буфере (pH 7,4), в дальнейшем дофиссировали в 1% растворе оксида осмия (OsO₄), обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, в процессе обезвоживания контрастировали 1% уранилацетатом на 70% этиловом спирте и проводили заливку в смесь эпон-аралдит по стандартной методике.

Ультратонкие срезы, полученные на ультрамикротоме UC Enuity (Leica Microsystems, Германия), дополнительно контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу, просматривали в сканирующем электронном микроскопе с полевой эмиссией HIMERA EM50X (CIQUTEK, КНР) и осуществляли фотофиксацию.

Результаты

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

В выборку вошли восемь пациентов (семь мужчин и одна женщина) в возрасте 35–55 лет, у всех диагностирована поздняя стадия ВИЧ-инфекции (4Б или 4В). Уровень CD4⁺ лимфоцитов был резко снижен: у пациентов с СК он составлял от 0 до 145 клеток/мкл, причем в половине случаев (три из шести) соответствовал

нулевому значению; у пациентов с БА также регистрировали критические показатели (0 и 12 кл/мкл). Во всех наблюдениях определялась высокая вирусная нагрузка ВИЧ-1, достигавшая максимума у пациентов с наиболее глубокой иммуносупрессией. Сопутствующие оппортунистические инфекции (цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистная пневмония, туберкулез, герпетический энцефалит, кандидоз пищевода) чаще наблюдали в группе пациентов с СК.

Краткие клинико-демографические и лабораторные данные представлены в таблице.

Патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика

При патоморфологическом исследовании тканевых фрагментов пациентов обеих групп – с СК (n=6) и с БА (n=2) – наблюдали пролиферацию веретеновидных и эпителиоидных клеток в дерме с формированием сосудистых структур.

При этом ключевые различия в паттерне роста и морфологических деталях позволяли предположить правильный диагноз до проведения иммуногистохимического исследования. Так, при СК был отмечен диффузный инфильтративный рост опухоли, распространенный в дерме, с возможным вовлечением придатков кожи и подкожной жировой клетчатки. Процесс характеризовался наличием пучков клеток, которые формировали щелевидные пространства, заполненные эритроцитами (рис. 1 А). Характерными признаками служили экстравазаты эритроцитов, очаговая лимфоидная инфильтрация, при окрашивании по Маллори выявлены истончение и фрагментация коллагеновых волокон в зоне опухоли, некрозы обнаружены не были. При БА была выявлена дольковая пролиферация сосудов капиллярного типа, имевших относительно четкие границы и выстланных укрупненными эндотелиоцитами. Воспалительный компонент был более выражен, включал нейтрофилы, лимфоциты и некротический детрит (рис. 1 В). Специальное гистохимическое окрашивание (по Граму, Цилю–Нильсену, Вартину–Старри, Шифф-реактивом) не позволило обнаружить убедительных признаков бактериальной или грибковой инфекции.

При иммуногистохимическом исследовании во всех наблюдениях СК в опухолевых клетках выявили характерную ядерную гранулярную реакцию на HHV-8 (рис. 1 С), что является ключевым диагностическим признаком. В то же время была отмечена диффузная позитивная реакция с маркерами CD34 и ERG, что подтверждает сосудистую природу опухолевой пролиферации. Индекс пролиферативной активности Ki-67 был не более 10%.

В тканевых фрагментах пациентов с БА в опухолевых клетках выявлены эндотелиальные маркеры CD31, CD34, ERG. Важным отличием был более высокий индекс пролиферации Ki-67, составивший в зоне инфильтрата до 20%, что может свидетельствовать о более активном воспалительно-пролиферативном про-

Таблица | Table

Основные клинико-демографические и лабораторные данные пациентов |
Clinical, demographic, and laboratory characteristics of the patients

№ No.	Пол пациента Sex	Возраст, лет Age, years	CD4+ кл/мкл, CD8+ кл/мкл CD4+cells/μL, CD8+ cells/μL	РНК ВИЧ-1 копии/мл HIV-1 RNA copies/mL	Оппортунистические инфекции Opportunistic infections
Пациенты с СК Patients with KS					
1	Ж F	40	0, 220	140 222	Двусторонняя пневмония (PCP + грибковая + бактериальная), ТБ, ЦМВ, кандидоз пищевода Bilateral pneumonia (PCP, fungal, and bacterial), TB, CMV, esophageal candidiasis
2	М М	35	71, 2360	215 000	Пневмония Pneumonia
3	М М	45	0, 281	115 915	Герпетический энцефалит, ЦМВ, ВИЧ-ассоциированная кахексия, кандидоз пищевода Herpes simplex encephalitis, CMV, cachexia, esophageal candidiasis
4	М М	55	84, 1395	1 090 000	–
5	М М	37	145, 1225	297 000	–
6	М М	39	130, 589	2 200 000	Генерализованная СК Generalized KS
Пациенты с БА Patients with BA					
7	М М	37	0, 479	31 733	–
8	М М	36	12, 227	1 490	–

СК – саркома Капоши, БА – бациллярный ангиоматоз, PCP – пневмоцистная пневмония, ТБ – туберкулез,
ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция | KS – Kaposi sarcoma, BA – bacillary angiomatosis, PCP – pneumocystis pneumonia,
TB – tuberculosis, CMV – cytomegalovirus infection

цессе по сравнению с СК. Данные количественные различия носили вспомогательный характер и не использовались в качестве самостоятельного дифференциально-диагностического критерия. При этом реакция на HHV-8 отсутствовала (рис. 1 D).

Трансмиссионная электронная микроскопия

Результаты исследования подтверждают, что новообразования при СК и БА имеют ряд выраженных ультраструктурных отличий, позволяющих разграничить проявления этих заболеваний.

При СК опухоль характеризуется множеством хаотично расположенных тонкостенных новообразованных сосудов; веретенообразные клетки представлены как отдельными единицами, разделенными пучками тонких коллагеновых волокон с отчетливой поперечной исчерченностью, так и группами взаимосвязанных клеток. Строма отличается выраженной отечностью, разреженностью соединительнотканых волокон. В свободном состоянии в интерстиции наблюдается незначительное количество эритроцитов.

Многочисленные тонкостенные сосуды диаметром 5–10 мкм, с однослойной выстилкой, представленной эндотелиальными клетками с цитоплазмой, бедной органоидами, варьибельны по размеру и формам,

характеризуются суженным просветом, внутри которого формируются множественные продолговатые цитоплазматические отростки. Базальная мембрана большинства капилляров является прерывистой либо отсутствует, не отмечено плотных клеточных контактов, в цитоплазме эндотелиальных клеток не прослеживаются тельца Вейбеля–Паладе (специфические микровезикулы эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, накапливающие фактор фон Виллебранда и Р-селектин). Данная картина позволяет предположить, что большая часть представленных сосудов относится к числу лимфатических капилляров (рис. 2 А).

Цитоплазма веретеновидных клеток отличается высокой электронной плотностью. Эти клетки характеризуются значительным объемом профилей гранулярной эндоплазматической сети (ЭПС), связанным с ними развитым митохондриальным аппаратом (митохондрии контактируют с мембранами ЭПС посредством областей динамического мембранного связывания, так называемых mitochondrial-associated membrane, обеспечивающих прямую связь и обмен липидами, Ca²⁺ и другими молекулами между органоидами) [6], большим числом рибосом и полисом и значительной активностью комплекса Гольджи (многочисленные мелкие пузырьки в области цис-сети указывают на

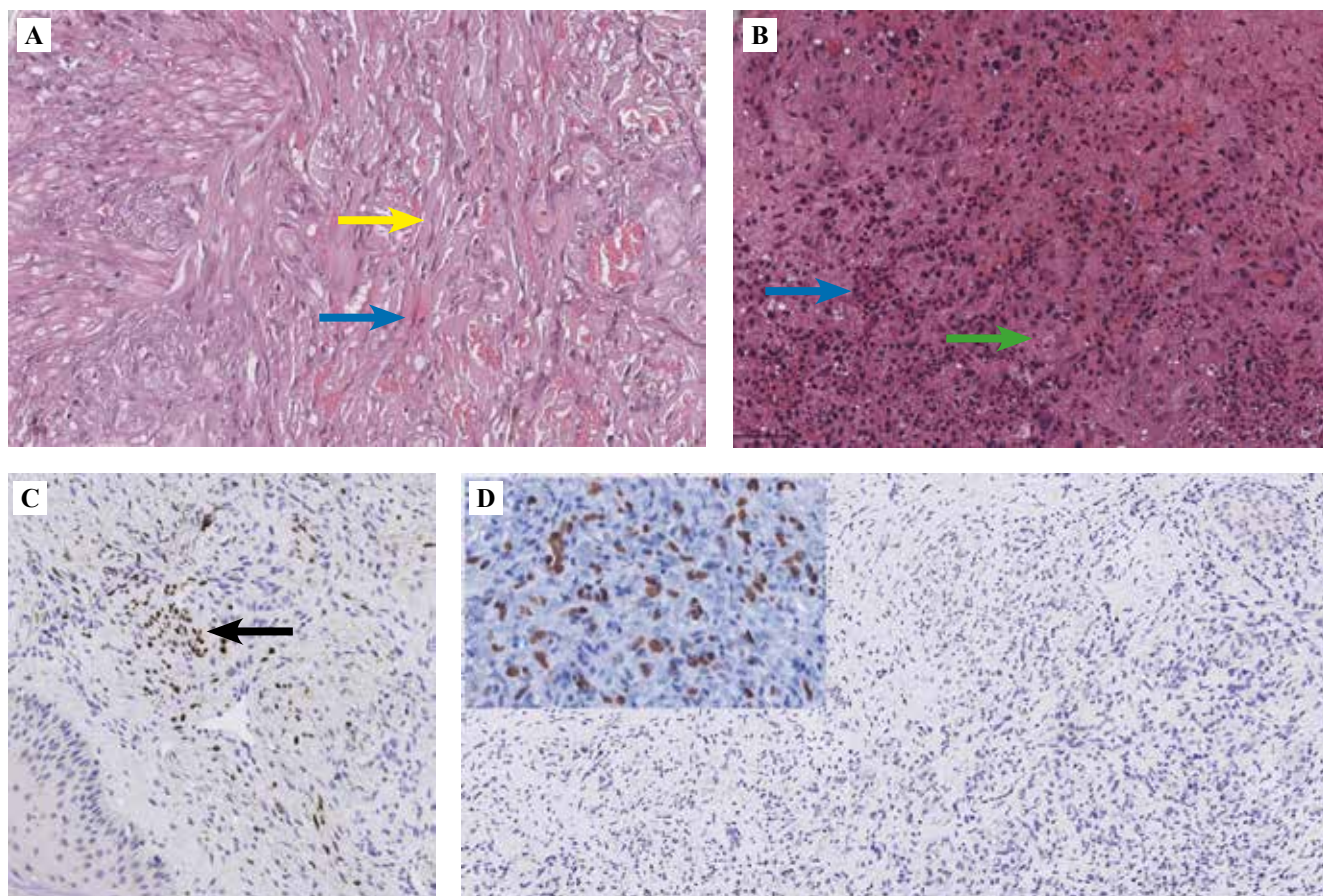


Рис. 1. Патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика саркомы Капоши и бацилярного ангиоматоза.

А – типичная картина саркомы Капоши: пучки веретеновидных клеток (желтая стрелка), формирующие характерные щелевидные пространства, заполненные эритроцитами (синяя стрелка), лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$. В – гистологические изменения при бацилярном ангиоматозе. Проплиферация мелких сосудов капиллярного типа, выстланных набухшими эндотелиоцитами (зеленая стрелка), в строме многочисленные нейтрофилы (синяя стрелка), участки клеточного детрита. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$. С – иммуногистохимическое подтверждение саркомы Капоши. Интенсивное гранулярное ядерное окрашивание большинства опухолевых клеток антителами к латентному ядерному антигену HHV-8 (стрелка). Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 200$. D – отрицательный результат ИГХ на HHV-8 при бацилярном ангиоматозе. Клетки пролиферата не окрашиваются. Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 200$. Врезка: положительная реакция тех же клеток с антителами к эндотелиальному маркеру ERG, подтверждающая их сосудистое происхождение. Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 200$

Fig. 1. Pathomorphological and immunohistochemical characteristics of Kaposi sarcoma and bacillary angiomatosis.

A – typical appearance of Kaposi sarcoma: bundles of spindle cells (yellow arrow) forming characteristic slit-like spaces filled with erythrocytes (blue arrow) and lymphoplasmacytic infiltration. H&E stain, $\times 400$. B – histological changes in bacillary angiomatosis: proliferation of small capillary-type vessels lined by swollen endothelial cells (green arrow), numerous neutrophils in the stroma (blue arrow), and areas of cellular debris. H&E stain, $\times 400$. C – immunohistochemical confirmation of Kaposi sarcoma: intense granular nuclear staining of the majority of tumor cells with antibodies against HHV-8 latent nuclear antigen (arrow). IHC, $\times 200$. D – negative IHC result for HHV-8 in bacillary angiomatosis: proliferating cells show no staining. IHC, $\times 200$. Inset: positive reaction of the same cells with antibodies against the endothelial marker ERG, confirming their vascular origin. IHC, $\times 200$

активное поступление материала из ЭПС, значительное расширение цистерн на транс-стороне – следствие накопления синтезированных и модифицированных продуктов). Ядра крупные, неправильной формы, с глубокими инвагинациями, преимущественно содержат плотный глыбчатый гетерохроматин и 1–2 ядрышка (рис. 2 В, С).

В клетках СК выявляются вирусные частицы, визуально соответствующие строению вируса герпеса человека 8-го типа, – структуры овальной формы, содержащие гексагональный либо округлый электронно-плотный нуклеокапсид диаметром около 150–200 нм. Скопления вирусных капсидов отмечаются преимущественно в цитоплазме отростков веретеновидных клеток (рис. 2 D), однако отдельные капсиды, имеющие

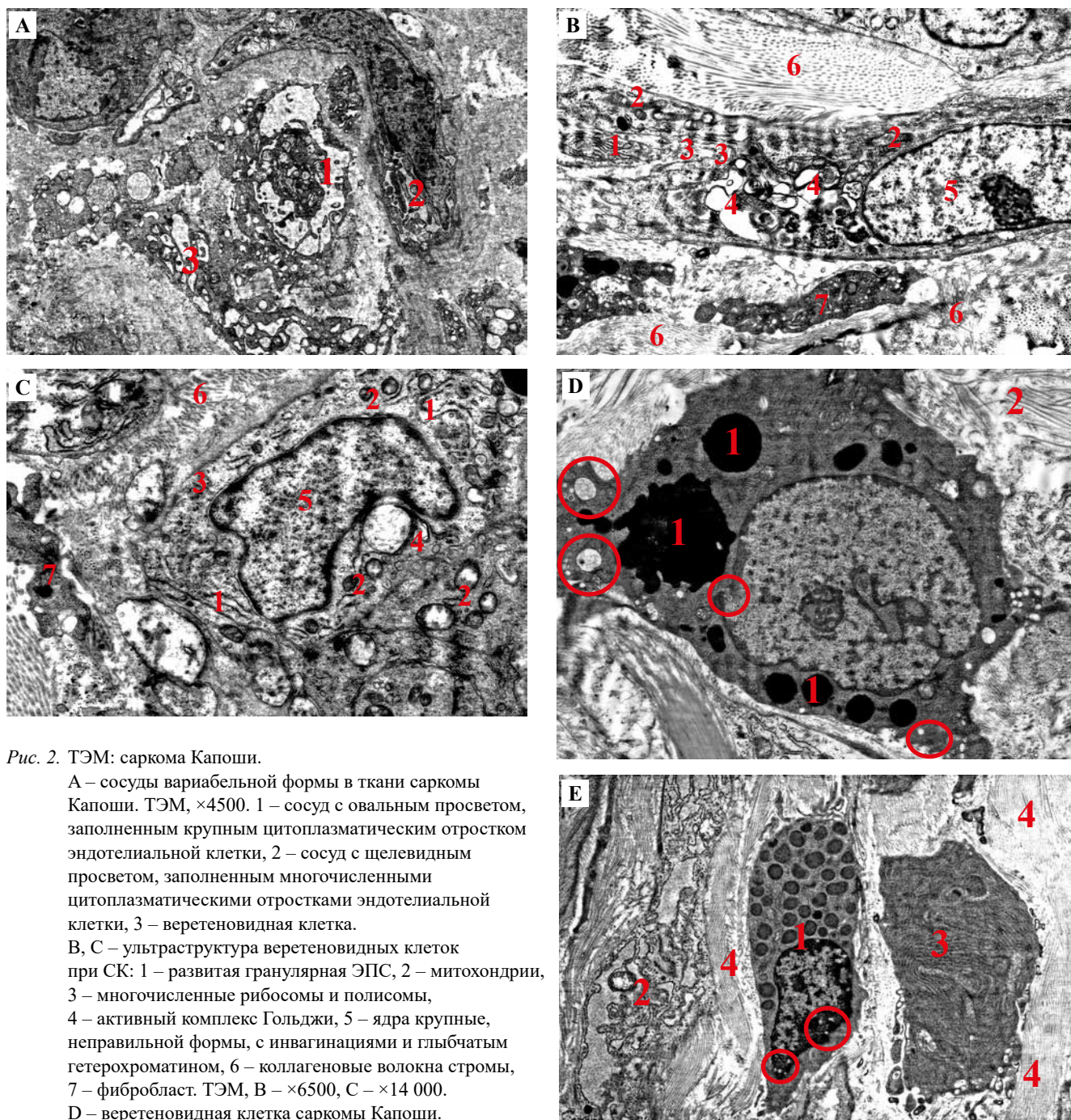


Рис. 2. ТЭМ: саркома Капоши.

А – сосуды переменной формы в ткани саркомы Капоши. ТЭМ, $\times 4500$. 1 – сосуд с овальным просветом, заполненным крупным цитоплазматическим отростком эндотелиальной клетки, 2 – сосуд с щелевидным просветом, заполненным многочисленными цитоплазматическими отростками эндотелиальной клетки, 3 – веретеновидная клетка.

В, С – ультраструктура веретеновидных клеток при СК: 1 – развитая гранулярная ЭПС, 2 – митохондрии, 3 – многочисленные рибосомы и полисомы, 4 – активный комплекс Гольджи, 5 – ядра крупные, неправильной формы, с инвагинациями и глыбчатым гетерохроматином, 6 – коллагеновые волокна стромы, 7 – фибробласт. ТЭМ, В – $\times 6500$, С – $\times 14\,000$.

Д – веретеновидная клетка саркомы Капоши.

○ – вирусные капсиды в цитоплазме и нуклеоплазме веретеновидной клетки; 1 – полиморфные «галииновые капли» высокой электронной плотности, 2 – коллагеновые волокна стромы опухоли. ТЭМ, $\times 6500$. Е – присутствие вирусных капсидов в нуклеоплазме тучной клетки в строме саркомы Капоши. 1 – тучная клетка, 2 – веретеновидная клетка саркомы Капоши, 3 – плазматическая клетка, 4 – коллагеновые волокна стромы опухоли, ○ – вирусные капсиды в нуклеоплазме тучной клетки. ТЭМ, $\times 6500$

Fig. 2. Transmission electron microscopy: Kaposi sarcoma.

A – blood vessels of variable shape in Kaposi sarcoma tissue. TEM, $\times 4500$.

1 – vessel with an oval lumen filled with a large cytoplasmic process of an endothelial cell, 2 – vessel with a slit-like lumen filled with numerous cytoplasmic processes of an endothelial cell, 3 – spindle cell. B, C – ultrastructure of spindle cells: 1 – developed rough endoplasmic reticulum, 2 – mitochondria, 3 – numerous ribosomes and polysomes, 4 – active Golgi complex, 5 – large irregularly shaped nuclei with invaginations and clumped heterochromatin, 6 – stromal collagen fibers, 7 – fibroblast.

TEM, B – $\times 6500$, C – $\times 14\,000$. D – spindle cell. ○ – viral capsids in the cytoplasm and nucleoplasm of the spindle cell,

1 – polymorphic “hyaline droplets” of high electron density, 2 – stromal collagen fibers of the tumor. TEM, $\times 6500$.

E – presence of viral capsids in the nucleoplasm of a mast cell in the stroma. 1 – mast cell, 2 – spindle cell, 3 – plasma cell, 4 – stromal collagen fibers of the tumor, ○ – viral capsids in the nucleoplasm of the mast cell. TEM, $\times 6500$

вид светлых точек, наблюдаются в нуклеоплазме ядер веретеновидных клеток, а также тучных клеток, обильно представленных в составе опухолевого инфильтрата (рис. 2 Е). В цитоплазме эндотелиоцитов и веретеновидных клеток, а также внеклеточно встречаются глобулы высокой электронной плотности, визуальное соответствие картине «гиалиновых капель», описанных в литературе как продукт дегенерации фагоцитированных фрагментов эритроцитов (рис. 2 D) [7, 8].

Ультраструктурно опухоли у пациентов с подтвержденным БА значительно отличаются от таковых при СК. В дерме определяется дольчатая пролиферация мелких кровеносных сосудов капиллярного типа, визуально сходная с грануляционной тканью. Все наблюдаемые сосуды имеют четко прослеживаемую базальную пластинку. Эндотелиоциты, выстилающие сосуды, от-

личаются крупными размерами, выбухают в просвет сосуда, обладают длинными цитоплазматическими отростками, придающими сосуду неправильную форму; клетки богаты органоидами и содержат многочисленные пиноцитозные везикулы, а также тельца Вейбеля–Паладе. Между клетками прослеживаются развитые плотные контакты. В отличие от случаев СК в эндотелиоцитах при бацилярном ангиоматозе не наблюдается накопление «гиалиновых капель». Просвет сосуда преимущественно закрытый, щелевидный, с наличием многочисленных цитоплазматических отростков эндотелиальных клеток, выступающих в просвет (рис. 3 А).

Важным отличительным признаком БА является отсутствие в данных образцах веретеновидных клеток. Ткань опухоли характеризуется развитой стромой, представленной преимущественно коллагеновыми во-

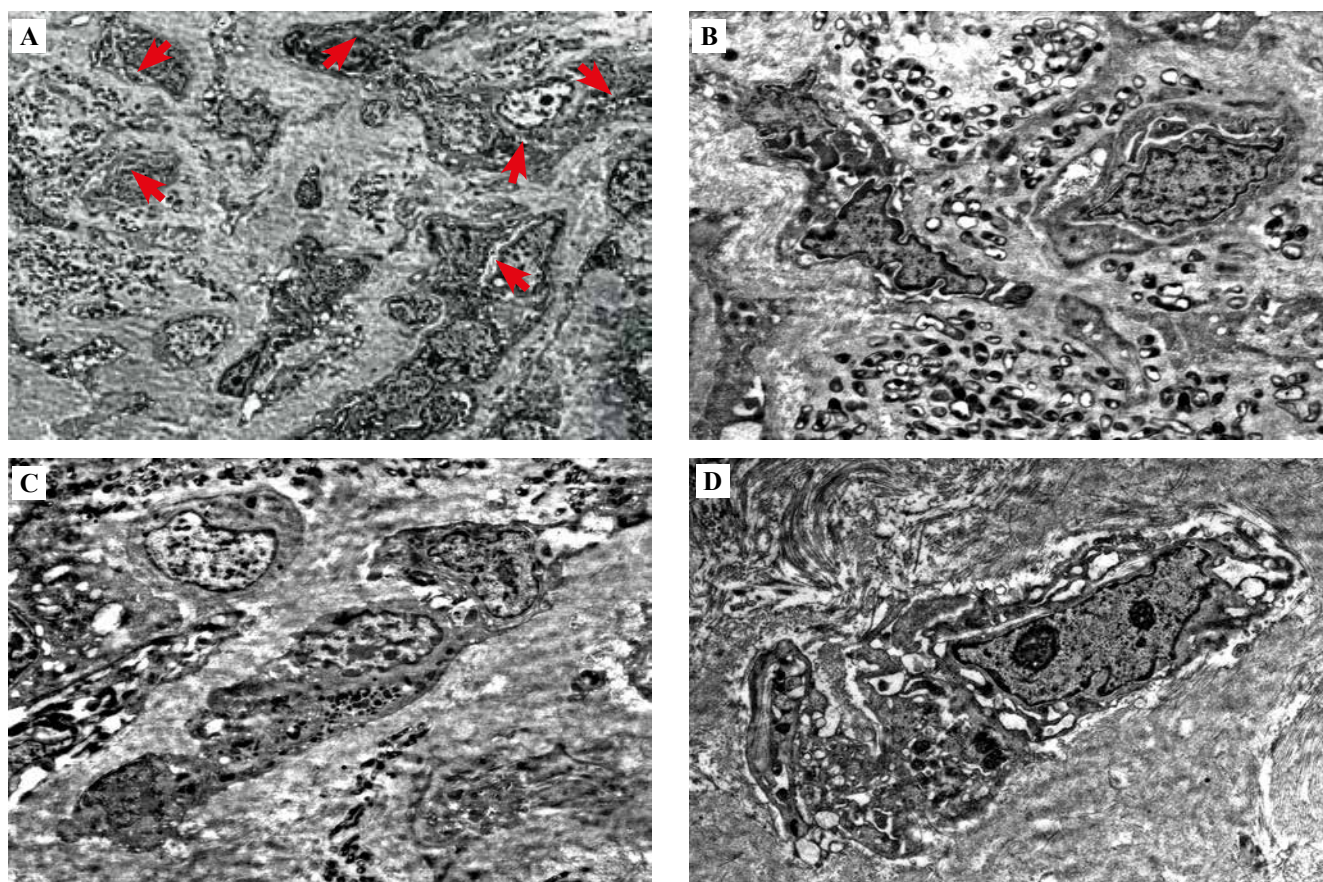


Рис. 3. ТЭМ: бацилярный ангиоматоз.

А – гипертрофированные эндотелиоциты с отростками выбухают в просветы сосудов (просветы обозначены стрелками). В цитоплазме обилие органелл, пиноцитозные везикулы, тельца Вейбеля–Паладе. Отмечается присутствие плотных межклеточных контактов. ТЭМ, $\times 3000$. В – внеклеточные скопления бактерий, прилежащие к отросткам эндотелиоцитов, а также заключенные между фиброзными прослойками. Внутриклеточная локализация бактерий отсутствует. ТЭМ, $\times 6500$. С – нейтрофильная инфильтрация в строме опухоли при бацилярном ангиоматозе, ТЭМ, $\times 4000$. D – активный фибробласт в строме опухоли при бацилярном ангиоматозе, ТЭМ, $\times 5500$

Fig. 3. Transmission electron microscopy: bacillary angiomatosis.

A – hypertrophic endothelial cells with processes protruding into the lumens of vessels (lumens indicated by arrows). The cytoplasm contains abundant organelles, pinocytotic vesicles, and Weibel–Palade bodies. Dense intercellular junctions are present. TEM, $\times 3000$. B – extracellular clusters of bacteria adjacent to the processes of endothelial cells and enclosed between fibrous layers. No intracellular bacteria are observed. TEM, $\times 6500$. C – neutrophilic infiltration in the tumor stroma. TEM, $\times 4000$. D – active fibroblast in the tumor stroma, TEM, $\times 5500$

локнами, более плотной, чем при СК, однако также демонстрирующей значительную выраженность отека. Внеклеточное пространство заполнено скоплениями бактерий, контактирующими с цитоплазматическими отростками эндотелиальных клеток сосудов. Массы бактериальных агентов инкапсулированы внутри фиброзных прослоек. Внутриклеточное присутствие бактерий не отмечено (рис. 3 В).

Строма обильно инфильтрирована клетками нейтрофильного ряда (рис. 3 С). Отмечается присутствие активных фибробластов (рис. 3 D).

Таким образом, следует сделать вывод, что при известном гистологическом сходстве на ультраструктурном уровне СК и БА имеют ряд существенных отличий. Электронномикроскопическое исследование показало, что большинство эндотелиальных клеток при СК характеризовалось недостатком клеточных органелл, отсутствием телец Вейбеля–Паладе и плотных межклеточных контактов, тогда как клетки стенки капилляра при бацилярном ангиоматозе представляли собой гиперплазированные эндотелиоциты, обладающие перечисленными характеристиками.

Молекулярно-генетическое исследование

В результате во всех образцах ПЦР была обнаружена ДНК HHV-8. Пороговый цикл (Cq) по каналу FAM составил 27,6, что согласно инструкции производителя набора интерпретировалось как положительный результат.

Обсуждение

Данная работа подтверждает, что СК и БА, несмотря на клинко-морфологическое сходство, этиологически и патогенетически разные заболевания. Полученные данные показывают высокую эффективность комплексного диагностического подхода, включающего сочетание стандартного гистологического и гистохимического окрашивания, а также иммуногистохимическую реакцию, молекулярно-генетическое исследование и ТЭМ.

Исследование продемонстрировало, что основным методом для проведения объективной дифференциальной диагностики является ИГХ с антителами к HHV-8. Во всех случаях СК наблюдалась характерная ядерная реакция в опухолевой ткани, в то время как при БА она была негативной. Этот метод позволяет получить ответ в короткие сроки и в большинстве случаев является достаточным для постановки диагноза «саркома Капоши» [5, 9]. Однако, как любой метод, ИГХ на HHV-8 имеет свои ограничения. Ложноотрицательный результат может быть связан с недостаточной чувствительностью антител при нарушении фиксации ткани, очень низкой вирусной нагрузкой в образце (например, на ранних стадиях поражения СК), а также наблюдаться при нарушении преаналитического этапа [10]. Описаны случаи слабой или очаговой экспрессии, требующие тщательной оценки [11]. Ложноположительные результаты крайне редки, но теоретически возможны из-за

неспецифического окрашивания или перекрестной реакции.

Патоморфологическое исследование с применением стандартного окрашивания гематоксилином и эозином остается отправной точкой диагностики. Выявленные различия – диффузный инфильтративный рост (при СК) и дольковая пролиферация сосудов с выраженным нейтрофильным компонентом (при БА) – являются важными ориентирами. При этом, как показывают практика и данные литературы, эти микроскопические признаки не всегда однозначны, особенно при смешанном воспалительном инфильтрате или атипичных формах заболеваний [12, 13]. Специальное гистохимическое окрашивание (по Вартину–Старри, по Граму) может оказаться недостаточно чувствительным, как, например, в представленных наблюдениях, для визуализации малого количества микроорганизмов при БА, что может привести к ложноотрицательному бактериоскопическому результату [14].

Молекулярно-генетические методы обладают высокой специфичностью и чувствительностью. ПЦР с целью выявления HHV-8 является объективным способом подтверждения СК, особенно в сомнительных ИГХ-отрицательных случаях [15]. Методом выбора для диагностики БА является ПЦР биоптата пораженной ткани, этот анализ позволяет напрямую обнаружить ДНК бактерий *Bartonella* и считается точным способом подтверждения. Однако отсутствие ПЦР является редким в клинической практике, когда этот анализ недоступен или дает отрицательный результат вследствие низкой бактериальной нагрузки из-за предшествующей антибиотикотерапии или неоптимального отбора материала [16, 17].

В сложных случаях, когда клинко-морфологическая картина предполагает БА, но ИГХ с маркером HHV-8 отрицательна, а ПЦР с определением *Bartonella* spp. недоступна или отрицательна, на первый план выходит ТЭМ, позволяющая определить таксономическую принадлежность возбудителей [18, 19]. ТЭМ дает возможность разграничить бактериальную и вирусную природу возбудителя. При СК в цитоплазме веретеновидных клеток видны вирионы морфологически соответствующих строению HHV-8. При бацилярном ангиоматозе во внеклеточном пространстве обнаруживаются скопления мелких бактерий. Таким образом, ТЭМ разграничивает бактериальную и вирусную этиологию независимо от уровня антител. Основными ограничениями метода ТЭМ являются необходимость наличия специализированного оборудования, трудоемкость, высокая стоимость, требования к специальной подготовке образца и знаниям морфолога.

Настоящее исследование имеет ряд методологических ограничений, прежде всего малый объем выборки (восемь случаев, включая лишь два случая БА), что не позволяет провести полноценный статистический анализ и требует осторожной интерпретации результатов. Тем не менее нами был представлен диагности-

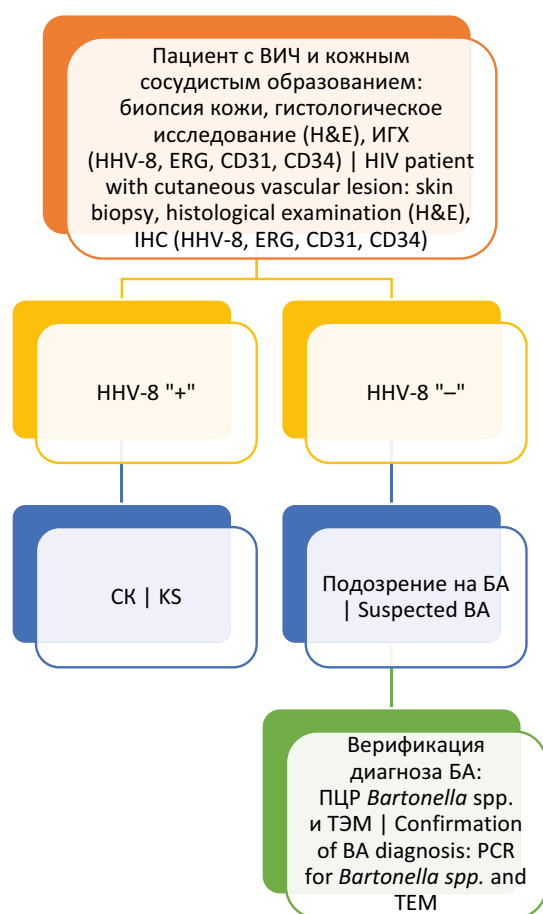


Рис. 4. Диагностический алгоритм пациентов с ВИЧ-инфекцией и кожным сосудистым образованием
СК – саркома Капоши, БА – бациллярный ангиоматоз, ИГХ – иммуногистохимическое исследование, ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия

Fig. 4. Diagnostic algorithm for HIV patients with cutaneous vascular lesion
KS – Kaposi sarcoma, BA – bacillary angiomatosis, IHC – immunohistochemical study, TEM – transmission electron microscopy

ческий алгоритм (рис. 4), нуждающийся в дальнейшем исследовании в более крупных группах. Предложена последовательность применения нескольких современных методов визуализации, где основой является обязательное первичное ИГХ исследование с маркером HHV-8. Использование панели эндотелиальных маркеров (ERG, CD31, CD34) носило подтверждающий характер, причем все три антитела давали визуально неразличимую картину, что позволило ограничиться иллюстрацией только одного из них в качестве репрезентативного примера. В рутинной лабораторной практике для подтверждения сосудистой природы пролиферации может быть использован любой из перечисленных маркеров в зависимости от их доступности в конкретной лаборатории. Отрицательный результат ИГХ при наличии гистологических признаков сосу-

дистой пролиферации у пациента с тяжелым иммунодефицитом служит основанием для активации поиска подтверждения бациллярного ангиоматоза, где методом выбора является ПЦР с выявлением *Bartonella* spp. В проведенном исследовании подчеркнута важная роль ТЭМ как решающего метода верификации в спорных, резистентных к терапии случаях или при недоступности молекулярной диагностики.

Заключение

Точная дифференциальная диагностика саркомы Капоши и бациллярного ангиоматоза у пациентов с ВИЧ требует комплексного подхода, основанного на сочетании патоморфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических методов исследования и трансмиссионной электронной микроскопии. Иммуногистохимическое исследование с антителами к HHV-8 является обязательным, наиболее быстрым и эффективным методом, позволяющим в большинстве случаев поставить точный диагноз.

Трансмиссионная электронная микроскопия показала диагностическую ценность как дополнительный метод, обеспечивающий визуализацию этиологических агентов и патогномоничных ультраструктурных изменений. Она особенно важна для верификации бациллярного ангиоматоза при отсутствии микробиологического подтверждения.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – П.А. Ведяпин, М.А. Козлова, К.Ю. Мидибер.

Сбор и обработка материала – П.А. Ведяпин, М.А. Козлова, Н.К. Шахпазян, Н.К. Садыхов, А.С. Бучака, В.П. Черников.

Написание текста – П.А. Ведяпин, М.А. Козлова, Н.К. Садыхов, В.П. Черников.

Редактирование – Р.В. Деев, Л.М. Михалева.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – P.A. Vedyapin, M.A. Kozlova, K.Yu. Midiber.

Collected the data and performed the analysis – P.A. Vedyapin, M.A. Kozlova, N.K. Shakhpazyan, N.K. Sadykhov, A.S. Buchaka, V.P. Chernikov.

Wrote the paper – P.A. Vedyapin, M.A. Kozlova, N.K. Sadykhov, V.P. Chernikov.

Edited the manuscript – R.V. Deev, L.M. Mikhaleva.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Mohseni Afshar Z, Goodarzi A, Emadi SN, Miladi R, Shakhoei S, Janbakhsh A et al. A comprehensive review on HIV-associated dermatologic manifestations: from epidemiology to clinical management. Int J Microbiol. 2023;2023:6203193. DOI: 10.1155/2023/6203193.
2. Tappero JW, Perkins BA, Wenger JD, Berger TG. Cutaneous manifestations of opportunistic infections in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Microbiol Rev. 1995;8(3):440–50. DOI: 10.1128/CMR.8.3.440.

3. Хачикян Х.М., Мамунц Д.А., Топчян А.П. Клинический случай ВИЧ-ассоциированной формы саркомы Капоши. Клиническая дерматология и венерология. 2024;23(6):782–786. DOI: 10.17116/klinderma202423061782.
Khachikyan KhM, Mamunts DA, Topchyan AP. Clinical case of HIV-associated Kaposi's sarcoma. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2024;23(6):782–786 (In Russ.). DOI: 10.17116/klinderma202423061782.
4. Akram SM, Anwar MY, Thandra KC, Rawla P. Bacillary angiomatosis. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 28846267.
5. Patel R, Lurain K, Yarchoan R, Ramaswami R. Clinical management of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated diseases: an update on disease manifestations and treatment strategies. Expert Rev Anti Infect Ther. 2023;21(9):929–41. DOI: 10.1080/14787210.2023.2247161.
6. Yang X, Zhuang J, Song W, Shen W, Wu W, Shen H et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane: overview and inextricable link with cancer. J Cell Mol Med. 2023;27(7):906–19. DOI: 10.1111/jcmm.17696.
7. Kostianovsky M, Lamy Y, Greco MA. Immunohistochemical and electron microscopic profiles of cutaneous Kaposi's sarcoma and bacillary angiomatosis. Ultrastruct Pathol. 1992;16(6):629–40. DOI: 10.3109/01913129209023752.
8. Orenstein JM. Ultrastructure of Kaposi sarcoma. Ultrastruct Pathol. 2008;32(5):211–20. DOI: 10.1080/01913120802343871.
9. Cheuk W, Wong KO, Wong CS, Dinkel JE, Ben-Dor D, Chan JK. Immunostaining for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers. Am J Clin Pathol. 2004;121(3):335–42. DOI: 10.1309/B8TC-0LBV-H8XY-5MFV.
10. Pak F, Pyakural P, Kokhaei P, Kaaya E, Pourfathollah AA, Selivanova G et al. HHV-8/KSHV during the development of Kaposi's sarcoma: evaluation by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. J Cutan Pathol. 2005;32(1):21–7. DOI: 10.1111/j.0303-6987.2005.00256.x.
11. Speicher DJ, Wanzala P, D'Lima M, Njiru A, Chindia M, Dimba E et al. Diagnostic challenges of oral and cutaneous Kaposi's sarcoma in resource-constrained settings. J Oral Pathol Med. 2015;44(10):842–9. DOI: 10.1111/jop.12315.
12. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Yen TS, Stoler MH, Bonfiglio TA et al. Epithelioid haemangioma-like vascular proliferation in AIDS: manifestation of cat scratch disease bacillus infection? Lancet. 1988;1(8592):960–3. DOI: 10.1016/s0140-6736(88)91779-5.
13. Homsy Y, Milam E, Dayoub N. Cutaneous bacillary angiomatosis: a rare and forgotten infection in immunocompromised patient. Avicenna J Med. 2025;15(4):176–80. DOI: 10.1055/s-0045-1812318.
14. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, Whitfeld MJ, Chen FM et al. Molecular epidemiology of Bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. N Engl J Med. 1997;337(26):1876–83. DOI: 10.1056/NEJM199712253372603.
15. Iftode N, Rădulescu MA, Aramă SS, Aramă V. Update on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8) – review. Rom J Intern Med. 2020;58(4):199–208. DOI: 10.2478/rjim-2020-0017.
16. Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of Bartonella infections. Int J Antimicrob Agents. 2014;44(1):16–25. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.04.006.
17. Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: widening spectrum of Bartonella henselae infection. Pediatrics. 2008;121(5):e1413–25. DOI: 10.1542/peds.2007-1897.
18. Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, Falkow S, Tompkins LS. The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. N Engl J Med. 1990;323(23):1573–80. DOI: 10.1056/NEJM199012063232301.
19. Orenstein JM, Alkan S, Blauvelt A, Jeang KT, Weinstein MD, Ganem D et al. Visualization of human herpesvirus type 8 in Kaposi's sarcoma by light and transmission electron microscopy. AIDS. 1997;11(5):F35–45. DOI: 10.1097/00002030-199705000-00001.

Информация об авторах

Павел Александрович Ведяпин – старший научный сотрудник группы патоморфологических и иммуногистохимических исследований референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Мария Александровна Козлова – кандидат биологических наук, заведующая группой электронной микроскопии референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии, старший научный сотрудник лаборатории патологии клетки РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Константин Юрьевич Мидибер – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии отдела патологической морфологии РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Николай Константинович Шахпазян – кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, заведующий группой молекулярной биологии и генетики с функциями биометрии и биомедицины и биомедицинской статистики референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

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

Антон Сергеевич Бучака – исполняющий обязанности руководителя референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Валерий Петрович Черников – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы электронной микроскопии референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии клетки РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

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

Author information

Pavel A. Vedyapin – Senior Researcher, Group of Pathomorphological and Immunohistochemical Studies, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0002-4194-0272>

Maria A. Kozlova – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Electron Microscopy Group, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Senior Researcher, Laboratory of Cell Pathology, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0001-6251-2560>

Konstantin Yu. Midiber – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0002-1426-968X>

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

Nikolay K. Sadykhov – Researcher, Group of Molecular Biology and Genetics with Functions of Biometrics, Biomedicine, and Biomedical Statistics, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0002-3800-1506>

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

Valery P. Chrnernikov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Electron Microscopy Group, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Leading Researcher, Laboratory of Cell Pathology, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0002-3253-6729>

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

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, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Effects of nanocurcumin on ovarian damage induced by emerging contaminants: histomorphometrical and immunohistochemical analysis

S. Benbia¹, Y. Belkhiri¹, M. Yahia^{1,2}, S. Mouaki Bennani¹, K. Yahia¹,
A. Ouadah¹, A. Chafai¹, R. Lamraoui¹

¹ University of Batna 2, Batna, Algeria

² Abbes Laghrour Khenchela University, Khenchela, Algeria

Abstract. Introduction. This study aimed to investigate the effects of nanocurcumin on ovarian damage induced by chronic exposure to an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals and pesticides.

Materials and methods. Ovarian damage was induced in 28 female rats by daily exposure to environmentally relevant mixture of pharmaceuticals and pesticides containing ibuprofen, diclofenac, naproxen, oxytetracycline, ofloxacin, albendazole, cypermethrin, thiacloprid, and trifloxystrobin via drinking water for 4 months. Animals were randomly assigned to four equal groups: control, ovarian damage, ovarian damage + nanocurcumin, and nanocurcumin alone. Nanocurcumin was administered interperitoneally at 100 mg/kg body weight/day for 15 days. We evaluated ovarian follicle populations, antioxidant status, TNF- α , AMH, and the immunohistochemical expression of p53 and Ki-67.

Results. Nanocurcumin treatment significantly increased the numbers of secondary and antral follicles, as well as AMH, SOD, and TAS levels. Meanwhile, nanocurcumin substantially reduced p53 expression, TNF- α levels, and follicular atresia. However, nanocurcumin did not affect Ki-67 expression or primordial and primary follicle populations.

Conclusion. Nanocurcumin partially attenuated ovarian damage induced by a mixture of pharmaceuticals and pesticides, as evidenced by preservation of growing follicle populations, increased AMH levels, and enhanced ovarian antioxidant status.

Keywords: nanocurcumin, environmentally relevant mixture, ovarian reserve, histology, antioxidant, apoptosis, immunohistochemistry

Corresponding author: Benbia S. E-mail: s.benbia@univ-batna2.dz

For citation: Benbia S., Belkhiri Y., Yahia M., Mouaki Bennani S., Yahia K., Ouadah A., Chafai A., Lamraoui R. Effects of nanocurcumin on ovarian damage induced by emerging contaminants: histomorphometrical and immunohistochemical analysis. Clin. exp. morphology. 2026;15(4)62–70. DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.62-70.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Funding. The study received funding from the Directorate-General for Scientific Research and Technological Development – DGSRTD (Project No. D01N01UN05220230008).

Received 11.03.2026. **Received in revised form** 23.03.2026. **Accepted** 14.05.2026.

УДК: 616-092.9

Влияние нанокуркумина на поражение яичников, индуцированное загрязнителями нового типа: гистоморфометрический и иммуногистохимический анализ

С. Бенбия¹, Я. Белхири¹, М. Яхия^{1,2}, С. Муаки Беннани¹, К. Яхия¹, А. Уда¹, А. Шафай¹, Р. Ламрауи¹

¹ Университет Батна 2, Батна, Алжир

² Университет Аббаса Лагура, Хеншела, Алжир

Резюме. Введение. Работа направлена на изучение терапевтического влияния нанокуркумина на повреждение яичников, развивающееся при хроническом воздействии смеси лекарственных препаратов и пестицидов, присутствующих в окружающей среде.

Материалы и методы. Повреждение яичников у крыс моделировали путем ежедневного поступления смеси лекарственных препаратов и пестицидов, включающей ибупрофен, диклофенак, напроксен, окситетрациклин, офлоксацин, альбендазол, циперметрин, тиаклоприд и трифлострибин, с питьевой водой в течение 4 месяцев. Животные были случайным образом разделены на четыре группы: контрольная, группа с повреждением яичников, группа «повреждение яичников + нанокуркумин» и группа, получавшая только нанокуркумин. Нанокуркумин вводили внутривентрально в дозе 100 мг/кг массы тела в сутки в течение 15 дней. Оценивали количество овариальных фолликулов, антиоксидантный статус, а также уровни TNF- α и антимюллерова гормона, p53 и Ki67.

Результаты. Применение нанокуркумина достоверно увеличило число вторичных и антральных фолликулов, уровни антимюллерова гормона, супероксиддисмутазы и общей антиоксидантной способности. Одновременно было выявлено значительное снижение реакции на p53. Кроме того, нанокуркумин не оказывал влияния на уровень Ki67 и количество примордиальных и первичных фолликулов.

Заключение. Нанокуркумин частично ослабил повреждение яичников, вызванное смесью лекарственных препаратов и пестицидов, о чем свидетельствуют сохранение популяций растущих фолликулов, повышение уровней антимюллерова гормона и усиление антиоксидантного статуса яичников.

Ключевые слова: нанокуркумин, экологически релевантная смесь, овариальный резерв, гистология, антиоксидант, апоптоз, иммуногистохимия

Для корреспонденции: Сухейла Бенбия. E-mail: s.benbia@univ-batna2.dz

Для цитирования: Бенбия С., Белхири Я., Яхия М., Муаки Беннани С., Яхия К., Уада А., Шафаи А., Ламрауи Р. Влияние нанокуркумина на поражение яичников, индуцированное загрязнителями нового типа: гистоморфометрический и иммуногистохимический анализ. Клини. эксп. морфология. 2026;15(4):62–70. DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.62-70.

Данная статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Генерального управления по научным исследованиям и технологическому развитию Алжира (проект № D01N01UN05220230008).

Статья поступила 11.03.2026. **Получена после рецензирования** 23.03.2026. **Принята в печать** 14.05.2026.

Introduction

Emerging contaminants (ECs) are compounds that are present in the environment at very low concentrations (ng/L to $\mu\text{g/L}$) and often characterized by high environmental persistence. This term includes both newly identified substances with previously unknown effects and known compounds for whose short-term exposure has raised concerns regarding human health. Among these contaminants, pesticides and pharmaceutical compounds stand out owing to their widespread use and broad range of diverse biological effects [1, 2]. As the number of precursor compounds and their transformation products continues to increase, the list of residual pollutants is steadily expanding. Moreover, the toxicity of these contaminants is often amplified when they occur as mixtures, leading to synergetic interactions that can exert more severe effects than exposure to individual compounds [3].

Curcuminoids, the primary bioactive compounds derived from turmeric (*Curcuma longa*), have attracted considerable attention because of their wide range of biological effects, including anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial, which may contribute to the prevention of chronic diseases [4, 5]. However, their therapeutic potential is substantially limited by poor bioavailability, stability, and solubility [6]. To address these limitations, numerous nanoformulation delivery techniques have been designed. Recent studies have demonstrated that, compared to free

curcumin, nanoencapsulated curcumin (like liposomes or micelles) exhibits an improved pharmacokinetic profile, enhanced cellular uptake, prolonged circulation time, and greater stability [6].

Although nanocurcumin exhibits a wide range of biological activities, its effects on the female reproductive system remain poorly understood, especially its potential to mitigate ovarian reserve depletion induced by emerging contaminants [5, 7]. Based on our preliminary unpublished findings, chronic exposure to a mixture of nine emerging contaminants—ibuprofen, diclofenac, naproxen, ofloxacin, oxytetracycline, albendazole, thiachloprid, trifloxystrobin, and cypermethrin—disrupts ovarian function and folliculogenesis, thereby causing diminished ovarian reserve (DOR). Therefore, this research aimed to analyze the therapeutic potential of nanocurcumin in a rat model of DOR induced by pharmaceutical and pesticide mixture (PPM).

Materials and methods

The pharmaceuticals and pesticides used in this study were obtained from commercial suppliers in Batna, Algeria. The concentrations administered in the rats' drinking water samples were based on levels reported in environmental raw water samples and corresponded to estimated daily exposures of diclofenac sodium (130.96 $\mu\text{g/kg}$ body weight/day), ibuprofen (25.18 $\mu\text{g/kg}$ body weight/day), naproxen sodium (21.15 $\mu\text{g/kg}$ body weight/day), ofloxacin

(24.71 µg/kg body weight/day), oxytetracycline (6.70 µg/kg body weight/day), and cypermethrin (17.58 µg/kg body weight/day) [8–14]. The concentrations of albendazole (50 µg/kg body weight/day), trifloxystrobin (40 µg/kg body weight/day), and thiacloprid (10 µg/kg body weight/day) were determined according to their acceptable daily intake values. A stock solution containing PPM in equal proportions was prepared weekly in drinking water. Liposomal nanocurcumin (1400 mg/3 mL; particle size: 1 nm) was purchased locally. The dose of nanocurcumin (100 mg/kg body weight/day) and the treatment regimen were selected based on findings reported in previous research [5] and the results of our pilot experiment.

Experimental design

All animal procedures were conducted in accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 10th edition (National Research Council, 2015). The experimental protocol was approved by the Consultative Ethics Committee of the Biotechnology Research Center, Constantine, Algeria (Decision No. 27-BS-05/2024). Twenty-eight female Wistar albino rats (10 weeks old; 180–220 g) were received from the Pasteur Institute (Algiers, Algeria). Animals were housed under controlled conditions ($22 \pm 2^\circ\text{C}$, 12-h light/12-h dark cycle) with ad libitum access to standard rodent chow and water. After a 15-day acclimatization period, subjects were randomly assigned to four experimental groups ($n=7$ per group): control group, untreated rats; ovarian damage (OD) group, rats receiving PPM daily in drinking water for 4 months ad libitum; OD + nanocurcumin (NCU) group, PPM-exposed rats treated with nanocurcumin 100 mg/kg body weight/day; and NCU group, untreated rats receiving nanocurcumin (100 mg/kg body weight/day). Nanocurcumin was administered intraperitoneally during the final 15 days of the experiment. Following a one-week recovery period, all rats were anesthetized and euthanized by cervical dislocation.

Immediately after euthanasia ovaries were excised and rinsed in PBS (pH 7.3). For histological and immunohistochemical studies, the right ovaries were fixed in 5% buffered acid acetic for 24 h and then transferred to 70% ethanol for storage. The left ovaries, designed for oxidative stress assessments, were frozen at -80°C . Serum samples were kept in cryotubes and stored at -80°C .

Histopathological and immunohistochemical findings

Fixed ovaries were subjected to a routine histological processing, embedded in paraffin, and sectioned at a 5-µm thickness. Serial ovarian sections were mounted on Superfrost slides at 10-section intervals, deparaffinized, and stained with hematoxylin and eosin. We analyzed 10 sections per animal for ovarian follicle quantification. Follicle counts were calculated using a semi-automated morphometric approach based on a machine learning tool in the Trainable Weka Segmentation plugin (WEKA, version 3.7.6). Ovarian follicle populations were independent-

ly annotated by two trained pathologists who were blinded to the experimental groups.

For immunohistochemical analysis, ovarian sections were mounted on Superfrost Plus slides and incubated with primary antibodies against p53 (AB-2206626, Mouse monoclonal; Dako; dilution 1:50) and Ki-67 (AB-302459, Rabbit monoclonal [SP6]; Abcam; dilution 1:3000). Thereafter, anti-rabbit and anti-mouse antibodies (diluted at 1:200 and 1:100, respectively) were used as secondary antibodies to assess the immune complexes. Finally, sections were counterstained with hematoxylin.

The intensity score was calculated based on the method described by K. Cizkova et al. [15] using Fiji software. DAB staining was converted into pixel intensity values within selected regions of interest. Based on this, the staining intensity was categorized as follows: 0 (negative), 181–255 pixels; 1 (weak), 121–180 pixels; 2 (moderate): 61–120 pixels; and 3 (strong), 0–60 pixels. For each animal, five to eight microscopic fields from two ovarian sections were analyzed.

Biochemical findings

Anti-Müllerian hormone (AMH) levels were measured with electrochemiluminescence using commercial kits compatible with Elecsys automated analyzer (Roche, Germany). Serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) was determined using ELISA kits according to the manufacturer's instructions. Ovarian tissue superoxide dismutase (SOD) activity and total antioxidant status (TAS) were measured with the methods described by I. Engelbrecht et al. [16] and M.N. Alam et al. [17], respectively. All results were given in proportion to the total protein content of the ovarian homogenate.

Statistical analysis

An a priori power analysis was conducted using G*Power software (version 3.1.9.7; Düsseldorf, Germany) to determine the minimum sample size required to detect differences among the experimental groups. Based on an effect size (f) of 0.75, a significance level (α) of 0.05, and a statistical power ($1-\beta$) of 0.80, a sample size of 7 rats per group was considered sufficient. All statistical analyses were performed using GraphPad Prism software (version 9.0). Data normality was assessed using the Shapiro–Wilk test. Group comparisons were performed using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by Tukey's post hoc test. A p -value <0.05 was considered statistically significant. All analyses included data from every animal in each experimental group.

Results

Histopathological findings

Histological examination revealed a significant decrease in the number of follicles at all developmental stages in the OD group compared to the control group ($p<0.01$). Treatment with nanocurcumin resulted in significant recovery of secondary and antral follicle populations ($p=0.0251$).

and $p=0.049$, respectively). However, no statistical differences were detected between OD and OD + NCU groups in primordial follicles (PF; $p=0.63$) and primary follicles (PrF; $p=0.19$). Conversely, the number of atretic follicles reduced significantly following treatment with nanocurcumin (Table 1).

Ovarian markers

Strong nuclear Ki-67 immunoreaction was observed in granulosa cells of secondary and antral follicles in all experimental groups (Fig. 1). Compared to the OD group, Ki-67 expression was significantly lower in both the control and NCU groups ($p=0.00008$ and $p=0.0014$, respectively). Figure 2 shows p53 immunoreactivity in the granulosa and theca cells of secondary and antral follicles. Compared to

the OD group, a weak immune-staining in p53 was observed in both NCU and control groups ($p<0.01$ and $p=0.0057$, respectively). Nanocurcumin treatment restored p53 expression ($p<0.01$), while no significant effect on Ki-67 expression was detected ($p=0.26$). Exposure to PPM led to a significant decrease in SOD ($p<0.0001$) and TAS ($p=0.0007$) activities. Treatment with nanocurcumin markedly restored both SOD ($p<0.0001$) and TAS ($p=0.0037$) levels (Table 2).

Serum biochemical findings

Table 3 presents the immunohistochemical scores for proliferative and apoptotic markers. In the OD group, we detected a significant decrease in serum AMH levels ($p<0.0001$), associated with a significant increase in TNF- α

Table 1 | Таблица 1

Effect of nanocurcumin treatment on ovarian follicle numbers in rats with ovarian damage induced by an environmentally relevant mixture (Mean $\pm$ SEM) | Влияние нанокуркумина на количество фолликулов яичника при повреждении яичников, индуцированном экологически релевантной смесью (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего)

Follicle type Вид фолликулов	Control Контрольная группа	OD Группа с ПЯ	OD + NCU ПЯ + НКУ	NCU Группа, получавшая только НКУ
PF ПмФ	139.9 $\pm$ 1.96****	103.7 $\pm$ 5.72	111.0 $\pm$ 5.70	28.00 $\pm$ 1.57***
PrF ПвФ	5.67 $\pm$ 0.53****	9.43 $\pm$ 0.64	6.98 $\pm$ 0.62	5.50 $\pm$ 0.53***
SF ВФ	37.71 $\pm$ 1.28***	25.00 $\pm$ 1.81	34.14 $\pm$ 1.58**	37.86 $\pm$ 2.26****
AF АФ	26.57 $\pm$ 1.34**	18.86 $\pm$ 1.1	23.29 $\pm$ 1.19*	28.00 $\pm$ 1.57***
AtrF АтФ	5.67 $\pm$ 0.53**	9.43 $\pm$ 0.64	6.98 $\pm$ 0.62*	5.50 $\pm$ 0.53***

PF – primordial follicle, PrF – primary follicle, SF – secondary follicle, AF – antral follicle, AtrF – atretic follicle. Significant difference compared to the OD group: * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, **** $p<0.0001$ | ПмФ – примордиальный фолликул, ПвФ – первичный фолликул, ВФ – вторичный фолликул, АФ – антральный фолликул, АтФ – атретический фолликул, НКУ – нанокуркумин. Статистически значимые различия по сравнению с группой ПЯ (повреждение яичников): * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, **** $p<0.0001$

Table 2 | Таблица 2

Effect of nanocurcumin treatment on ovarian biomarkers in rats with ovarian damage induced by an environmentally relevant mixture (Mean $\pm$ SEM) | Влияние нанокуркумина на овариальные биомаркеры при повреждении яичников, индуцированном экологически релевантной смесью (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего)

Parameter Показатель	Control Контрольная группа	OD Группа с ПЯ	OD + NCU ПЯ + НКУ	NCU Группа, получавшая только НКУ
TAS, nmol/mg protein ОАС, нмоль/мг белка	1.01 $\pm$ 0.04	0.58 $\pm$ 0.05	0.93 $\pm$ 0.040	1.38 $\pm$ 0.15
SOD, U/mg protein СОД, ед/мг белка	72.15 $\pm$ 3.14	42.22 $\pm$ 4.70	59.15 $\pm$ 4.19	73.81 $\pm$ 3.93
Ki-67, IS ИО	1.88 $\pm$ 0.12****	1.12 $\pm$ 0.10	1.44 $\pm$ 0.13	1.82 $\pm$ 0.10**
p53, IS ИО	0.42 $\pm$ 0.14****	1.45 $\pm$ 0.11	0.61 $\pm$ 0.13**	0.44 $\pm$ 0.16***

TAS – total antioxidant status, SOD – superoxide dismutase activity, IS – immunostaining intensity score. Significant difference compared to the OD group: ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, **** $p<0.0001$ | ОАС – общий антиоксидантный статус, СОД – супероксиддисмутаза, ИО – оценка интенсивности иммунного окрашивания, НКУ – нанокуркумин. Статистически значимые различия по сравнению с группой с ПЯ (повреждение яичников): ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, **** $p<0.0001$

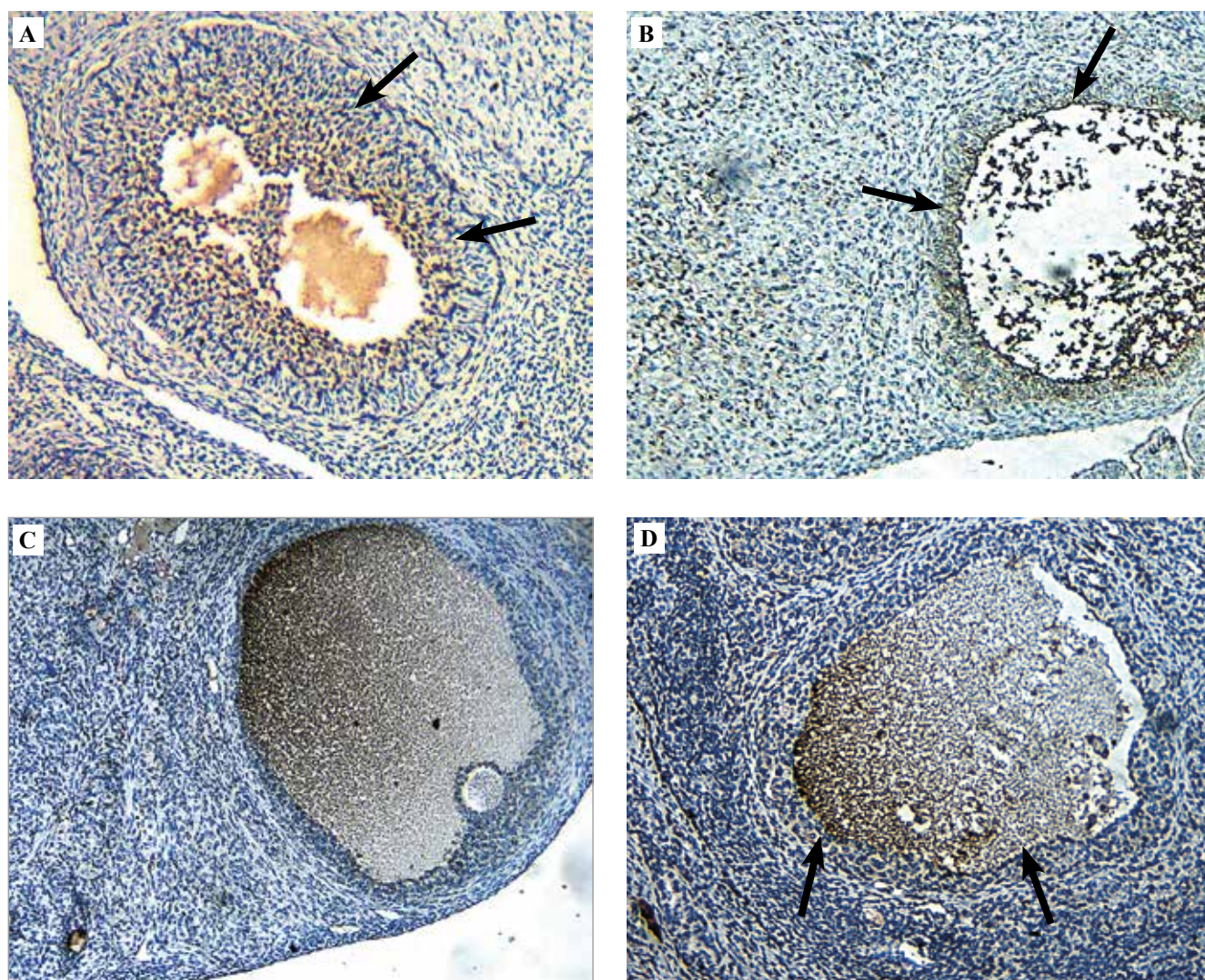


Fig. 1. Photomicrographs showing positive Ki-67 immunostaining (brown) in granulosa cells of ovarian antral follicles (arrows).

A – control group, B – NCU group, C – OD group, D – OD + NCU group. IHC, $\times 400$. Scale bar: 250 μm

Рис. 1. Ki67+ (коричневое) окрашивание в гранулезных клетках антральных фолликулов яичника в экспериментальных группах (стрелки).

А – контрольная группа, В – группа, получавшая только нанокуркумин, С – группа с повреждением яичников, D – группа «повреждение яичников + нанокуркумин». Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$. Масштабная линейка 250 мкм

levels ($p < 0.01$). Thus, nanocurcumin administration markedly preserved both AMH and TNF- α levels ($p = 0.0002$ and $p = 0.04$, respectively).

Discussion

This study investigated the effects of nanocurcumin on key indicators of diminished ovarian reserve (DOR) in a rat model in which it was induced by chronic exposure to a mixture of six pharmaceuticals and three pesticides. The contaminants were administered ad libitum via drinking water at environmentally relevant concentrations to stimulate realistic exposure scenarios. Rodents present a well-established experimental model for evaluating the biological effects of environmental contaminants and their implications for human health risk assessment [3].

The main findings indicate that chronic exposure to the pharmaceutical and pesticide mixture (PPM) significantly increased serum TNF- α levels, while serum AMH, healthy follicle counts, SOD, and TAS were significantly decreased. Although the mechanisms underlying PPM-induced DOR remain incompletely understood, chronic inflammation and impaired antioxidant defense of ovarian granulosa cells are likely to play key roles in affecting the ovarian reserve [3, 18–20].

To better understand the mechanisms responsible for the effects of PPM on follicular dynamics, we evaluated the expression of apoptotic marker p53 and proliferation marker Ki-67 in secondary and antral ovarian follicles. PPM exposure was associated with a significant increase in p53 marker accompanied by a decrease in Ki-67 expression.

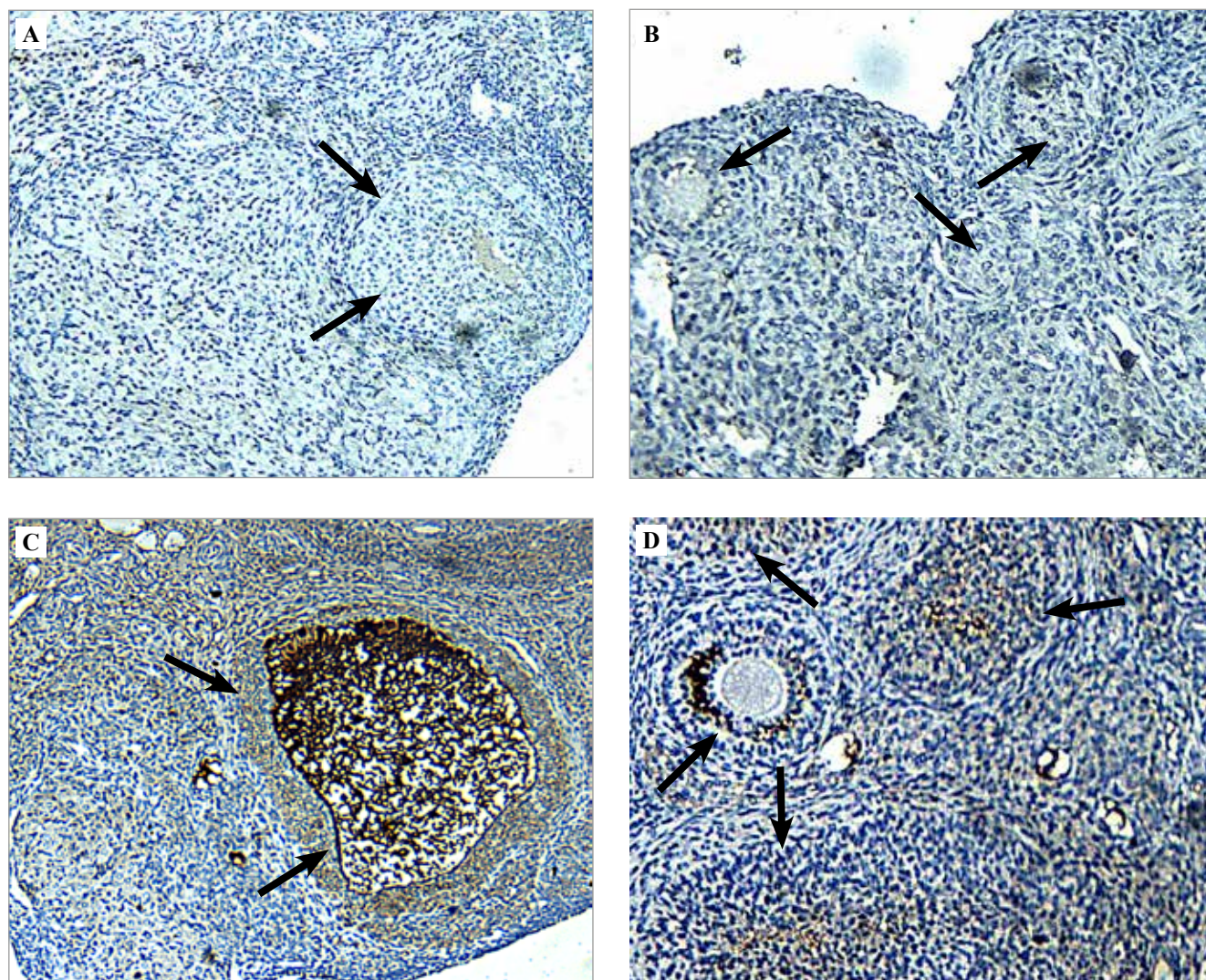


Fig. 2. Photomicrographs showing positive p53 immunostaining (brown) in granulosa and theca cells of ovarian antral follicles (arrows).

A – control group, B – NCU group, C – OD group, D – OD + NCU group. IHC, ×400. Scale bar: 250 μm

Рис. 2. p53+ (коричневое) окрашивание в гранулезных и тека-клетках антральных фолликулов яичника в экспериментальных группах (стрелки).

A – контрольная группа, B – группа, получавшая только нанокуркумин, C – группа с повреждением яичников, D – группа «повреждение яичников + нанокуркумин». Иммуногистохимическое окрашивание, ×400. Масштабная линейка 250 мкм

Table 3 | Таблица 3

Effect of nanocurcumin treatment on serum biomarkers in rats with ovarian damage induced by an environmentally relevant mixture (Mean ± SEM) | Влияние нанокуркумина на сывороточные биомаркеры при повреждении яичников, индуцированном экологически релевантной смесью (среднее значение ± стандартная ошибка среднего)

Parameter Показатель	Control Контрольная группа	OD Группа с ПЯ	OD + NCU ПЯ + НКУ	NCU Группа, получавшая только НКУ
TNF-α, mg/dL TNF –α, мг/дл	2.99±0.27*	3.87±0.15	3.06±0.13*	2.57±0.29***
AMH, mg/dL АМГ, мг/дл	9.56±0.35****	5.73±0.58	8.19±0.54*	9.96±0.54****

Significant difference compared to the OD group: *p<0.05, ***p<0.001; ****p<0.0001 | АМГ (мг/дл) – антимюллеров гормон, НКУ – нанокуркумин. Статистически значимые различия по сравнению с группой ПЯ (повреждение яичников):

*p<0,05, ***p<0,001, ****p<0,0001

These alterations are consistent with enhanced apoptotic activity and reduced granulosa cell proliferation, which are known to contribute to follicular atresia and depletion of the follicular pool [18, 21].

Collectively, these findings suggest that chronic exposure to PPM and other persistent organic pollutants disrupt ovarian follicular homeostasis by promoting pro-apoptotic signaling and suppressing cell proliferation [22]. Given the central role of granulosa cell proliferation in follicular growth and maturation, impaired proliferative activity may further compromise follicular development and accelerate ovarian reserve depletion [23].

These observations are consistent with previous studies demonstrating that chronic exposure to environmentally relevant mixtures containing ibuprofen, diclofenac, and 17 α -ethinyl estradiol induce microscopic ovarian damage and features associated with premature ovarian insufficiency [3].

Nanocurcumin administration improved several biochemical and histological parameters, including increased TAS and SOD activity, AMH levels, and the numbers of secondary and antral follicles. These beneficial effects were accompanied by reduced p53 expression and fewer atretic follicles, suggesting a protection against PPM-induced ovarian damage.

Notably, treatment with nanocurcumin did not significantly affect Ki-67 expression that suggests that nanocurcumin did not restore granulosa cell proliferative activity under the conditions of the experiment. Therefore, the nanocurcumin therapeutic effects appear to be more strongly associated with attenuation of apoptotic processes. These findings are consistent with previous studies reporting the protective effects of nanocurcumin in experimental models of ovarian injury, including ischemia-reperfusion injury and carbon black-induced follicular depletion [5, 24]. The enhanced biological activity of nanocurcumin is generally attributed to its antioxidant and anti-inflammatory properties. Mechanistically, these effects have been linked to modulation of oxidative stress pathways, including regulation of Bax/Bcl-2 balance, inhibition of caspase activation, and upregulation of antioxidant enzymes such as CAT, SOD, and GPx [25].

Despite these improvements, nanocurcumin treatment did not significantly restore primordial and primary follicle populations. This limited responsiveness may reflect severe damage caused by PPM during the early stages of folliculogenesis and the complexity of the molecular signaling pathways in activation of primordial follicles. Indeed, although several therapeutic strategies have been proposed to enhance ovarian reserve by targeting early folliculogenesis, current evidence remains limited and inconsistent, and no approach has yet been established as clinically effective [26].

Taken together, our results highlight a partial protective effect of nanocurcumin against PPM-induced ovarian damage, primarily through reduction of oxidative stress and apoptosis. However, its impact on follicular proliferation and early-stage follicle preservation remains limited. Further studies incorporating longer treatment durations,

alternative dosing strategies, and deeper molecular analyses are warranted to better define the therapeutic potential of NCU in the context of diminished ovarian reserve induced by chronic PPM exposure. A notable limitation of the present study is the absence of a vehicle control group receiving empty liposomes. This limitation should be considered when interpreting the results. Future studies incorporating an appropriate empty liposome control group are necessary to more accurately delineate the specific contribution of the active compound versus the delivery system.

Conclusion

The present study demonstrated that nanocurcumin partially mitigates ovarian damage induced by a pharmaceutical and pesticide mixture. Its protective effects were reflected by improvements in oxidative stress markers (SOD, TAS), increased AMH levels, reduced apoptotic activity, and a lower number of atretic follicles. While nanocurcumin was associated with preservation of growing follicle populations, the effects were not consistently observed across all parameters, particularly Ki-67 expression and the numbers of primordial and primary follicles. These findings provide further insight into some mechanisms underlying the detrimental effects by which environmentally relevant mixtures of pharmaceuticals and pesticides potentially contribute to diminished ovarian reserve. They also suggest that nanocurcumin may represent a promising effective strategy for mitigating pollutant-induced ovarian damage on fertility.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – S. Benbia.

Collected the data and performed the analysis – S. Benbia, Y. Belkhir, K. Yahia, S. Mouaki Bennani, A. Ouadah, A. Chafai.

Wrote the paper – S. Benbia, M. Yahia.

Edited the manuscript – S. Benbia, R. Lamraoui.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – С. Бенбия.

Сбор и обработка материала – С. Бенбия, Я. Белхири, К. Яхия, С. Муаки Беннани, А. Уада, А. Шафай.

Написание текста – С. Бенбия, М. Яхия.

Редактирование – С. Бенбия, Р. Ламрауи.

References/Литература

1. Paíga P, Figueiredo S, Correia M, André M, Barbosa R, Jorge S *et al.* Occurrence of 97 pharmaceuticals in wastewater and receiving waters: analytical validation and treatment influence. *J Xenobiot.* 2025;15(3):78. DOI: 10.3390/jox15030078.
2. Diallo T, Leleu J, Parinet J, Guérin T, Thomas H, Lerebours A. Approaches to determine pesticides in marine bivalves. *Anal Bioanal Chem.* 2023;415(16):3093–110. DOI: 10.1007/s00216-023-04709-4.
3. Philibert P, Déjardin S, Girard M, Durix Q, Gonzalez AA, Mialhe X *et al.* Cocktails of NSAIDs and 17 α ethinylestradiol

- at environmentally relevant doses in drinking water alter puberty onset in mice intergenerationally. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5890. DOI: 10.3390/ijms24065890.
4. Afshar Ghahremani S, Raisi A, Minaei Beirami S, Kahroba H, Mardani M, Dezfoulan O et al. Curcumin alleviates inflammatory effects of ketamine anesthesia in postnatal rats. *Vet Res Forum.* 2024;15(9):473–80. DOI: 10.30466/vrf.2024.2018359.4107.
 5. Caesar J, Widjiati W, Herupradoto EBA, Sukmanadi M, Madyawati SP, Plumeriastuti H et al. Effect of curcumin nanoparticles on the number of preantral and antral follicles of white rats (*Rattus norvegicus*) exposed to carbon black. *Open Vet J.* 2024;14(12):3309–16. DOI: 10.5455/OVJ.2024.v14.i12.15.
 6. Chopra H, Dey PS, Das D, Bhattacharya T, Shah M, Mubin S et al. Curcumin nanoparticles as promising therapeutic agents for drug targets. *Molecules.* 2021;26(16):4998. DOI: 10.3390/molecules26164998.
 7. Aaly-Gharibeh Z, Hosseini M, Shalazar-Jalali A. Effect of nanocurcumin on fertility in murine model of polycystic ovary syndrome. *Vet Res Forum.* 2024;15(2):113–7. DOI: 10.30466/vrf.2023.2006604.3935.
 8. do Nascimento RF, de Carvalho Filho JAA, Napoleão DC, Ribeiro BG, da Silva Pereira Cabral JJ, de Paiva ALR. Presence of non-steroidal anti-inflammatories in Brazilian semiarid waters. *Water Air Soil Pollut.* 2023;234(4):225. DOI: 10.1007/s11270-023-06239-2.
 9. Kibuye FA, Gall HE, Elkin KR, Ayers B, Veith TL, Miller M et al. Fate of pharmaceuticals in a spray-irrigation system: from wastewater to groundwater. *Sci Total Environ.* 2019;654:197–208. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.10.442.
 10. Du W, Hu R, Fu N, Wu M, Liu Y, Chen Y et al. Occurrence and sources of organic contaminants of emerging concern in indoor dust: a global perspective. *J Hazard Mater.* 2026;503:141155. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2026.141155.
 11. Codex Alimentarius Commission. Maximum residue limits (MRLs) and risk management recommendations (RMRs) for residues of veterinary drugs in food (CXM 2-2024). Rome: FAO/WHO, 2024. p. 1. Available from: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/en> (accessed 05.03.2026).
 12. Jemal T, Astatke H, Terfe A, Mekonen S. Effect of conventional and household water treatment technologies on the removal of pesticide residues in drinking water, Jimma town, Southwestern, Ethiopia. *PLoS One.* 2023;18(7):e0288086. DOI: 10.1371/journal.pone.0288086.
 13. Arena M, Auteri D, Barmaz S, Bellisai G, Brancato A, Brocca D et al. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance trifloxystrobin. *EFSA J.* 2017;15(10):e04989. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4989.
 14. Wang W, Chen H, Gao D, Long J, Long H, Zhang Y. Dissipation and dietary risk assessment of thiacloprid and tolpenpyrad in tea in China. *Agronomy.* 2022;12(12):3166. DOI: 10.3390/agronomy12123166.
 15. Cizkova K, Foltynkova T, Gachechiladze M, Tauber Z. Comparative analysis of immunohistochemical staining intensity determined by light microscopy, ImageJ and QuPath in placental Hofbauer cells. *Acta Histochem Cytochem.* 2021;54(1):21–9. DOI: 10.1267/ahc.20-00032.
 16. Engelbrecht I, Horn S, Giesy JP, Pieters R. Determining superoxide dismutase content and catalase activity in mammalian cell lines. *MethodsX.* 2023;11:102395. DOI: 10.1016/j.mex.2023.102395.
 17. Alam MN, Bristi NJ, Rafiquzzaman M. Review on *in vivo* and *in vitro* methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi Pharm J.* 2013;21(2):143–52. DOI: 10.1016/j.jsps.2012.05.002.
 18. Fucic A, Duca RC, Galea KS, Maric T, Garcia K, Bloom MS et al. Reproductive health risks associated with occupational and environmental exposure to pesticides. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(12):6576. DOI: 10.3390/ijerph18126576.
 19. Hernández-Ochoa I, Paulose T, Flaws JA. Ovarian toxicology. In: CA McQueen (ed.). *Comprehensive toxicology.* 3rd ed. Vol. 4. 2018. P. V4-341–V4-361. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.10926-2.
 20. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health.* 2017;16(1):37. DOI: 10.1186/s12940-017-0242-4.
 21. Mourikes VE, Flaws JA. Reproductive toxicology: effects of chemical mixtures on the ovary. *Reproduction.* 2021;162(5):F91–100. DOI: 10.1530/REP-20-0587.
 22. Krawczyk K, Marynowicz W, Pich K, Jedruch O, Kania G, Gogola-Mruk J et al. Persistent organic pollutants affect steroidogenic and apoptotic activities in granulosa cells and reactive oxygen species concentrations in oocytes in the mouse. *Reprod Fertil Dev.* 2023;35(3):294–305. DOI: 10.1071/RD21326.
 23. Jiang Y, Lv M, Zhong Y, Shi Y, Wang J, Yuan X et al. Digitoxin-induced apoptosis in ovarian granulosa cells disrupts follicular development and impairs reproductive performance. *J Ovarian Res.* 2026;19(1):66. DOI: 10.1186/s13048-026-01965-7.
 24. Behrooz-Lak T, Ebrahimpour M, Zarei L, Pourjabali M, Farhad N, Mohaddesi H. Systemic administration of curcumin nanoparticles protects ischemia-reperfusion injury in ovaries: an animal model study. *Rev Assoc Med Bras.* 2018;64(1):22–31. DOI: 10.1590/1806-9282.64.01.22.
 25. Nazarian M, Aramjoo H, Roshanravan B, Samarghandian S, Farkhondeh T. Protective effects of curcumin and nanomicelle curcumin on chlorpyrifos-induced oxidative damage and inflammation in the uterus, ovary and brain of rats. *Curr Pharm Biotechnol.* 2025;26(4):490–6. DOI: 10.2174/0113892010297408240319073735.
 26. Lee DY. Diminished ovarian reserve: a narrative review of etiologies and possible therapeutic approaches. *J Menopausal Med.* 2025;31(2):85–94. DOI: 10.6118/jmm.25109.

Author information

Souheyla Benbia – Dr. Sci. (Vet.), Professor, Faculty of Natural and Life Sciences, Researcher, Laboratory of Biotechnology of Bioactive Molecules and Cellular Pathophysiology, University of Batna 2.
<https://orcid.org/0000-0002-9558-1711>

Yamina Belkhiri – Dr. Sci. (Vet.), Professor, Faculty of Natural and Life Sciences, Researcher, Laboratory of Biotechnology of Bioactive Molecules and Cellular Pathophysiology, University of Batna 2.
<https://orcid.org/0000-0002-6215-1758>

Massinissa Yahia – Dr. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Biotechnology of Bioactive Molecules and Cellular Pathophysiology, University of Batna 2; Associate Professor, Abbes Laghrour Khenchela University.
<https://orcid.org/0000-0001-9394-1624>

Safa Mouaki Bennani – Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, Laboratory of Biotechnology of Bioactive Molecules and Cellular Pathophysiology, Faculty of Natural and Life Sciences, University of Batna 2.
<https://orcid.org/0009-0007-9714-9766>

Kahina Yahia – Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, Laboratory of Biotechnology of Bioactive Molecules and Cellular Pathophysiology, Faculty of Natural and Life Sciences, University of Batna 2.
<https://orcid.org/0009-0008-2432-7581>

Angham Ouadah – Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, Laboratory of Biotechnology of Bioactive Molecules and Cellular Pathophysiology, Faculty of Natural and Life Sciences, University of Batna 2.
<https://orcid.org/0009-0006-9242-4012>

Aya Chafai – Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, Laboratory of Biotechnology of Bioactive Molecules and Cellular Pathophysiology, Faculty of Natural and Life Sciences, University of Batna 2.
<https://orcid.org/0009-0004-9194-8127>

Ramzi Lamraoui – Dr. Sci. (Vet.), Associate Professor, Department of Biology of Living Organisms, Faculty of Natural and Life Sciences, University of Batna 2.
<https://orcid.org/0000-0001-9952-627X>

Информация об авторах

Сухейла Бенбия – доктор ветеринарных наук, профессор факультета естественных наук и наук о жизни, научный сотрудник лаборатории биотехнологии биоактивных молекул и клеточной патофизиологии Университета Батна 2.

Ямина Белхири – доктор ветеринарных наук, профессор факультета естественных наук и наук о жизни, научный сотрудник лаборатории биотехнологии биоактивных молекул и клеточной патофизиологии Университета Батна 2.

Массинисса Яхия – доктор биологических наук, научный сотрудник лаборатории биотехнологии биоактивных молекул и клеточной патофизиологии Университета Батна 2, доцент Университета Аббаса Лагрура.

Сафа Муаки Беннани – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории биотехнологии биоактивных молекул и клеточной патофизиологии факультета естественных наук и наук о жизни Университета Батна 2.

Кахина Яхия – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории биотехнологии биоактивных молекул и клеточной патофизиологии факультета естественных наук и наук о жизни Университета Батна 2.

Ангам Уда – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории биотехнологии биоактивных молекул и клеточной патофизиологии факультета естественных наук и наук о жизни Университета Батна 2.

Ая Шафай – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории биотехнологии биоактивных молекул и клеточной патофизиологии факультета естественных наук и наук о жизни Университета Батна 2.

Рамзи Ламрауи – доктор ветеринарных наук, доцент кафедры биологии живых организмов факультета естественных наук и наук о жизни Университета Батна 2.

Редкий клинический случай веретенноклеточной карциномы языка: описание и комплексный клинико-морфологический анализ

А.А. Рогозина^{1,2}, А.А. Вотинцев^{1,2}, Е.Д. Хадиева², Е.В. Малахова²

¹ БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия

² БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия

Резюме. Введение. Веретенноклеточная карцинома – редкий и агрессивный вариант плоскоклеточного рака. При локализации в полости рта ее трудно диагностировать вследствие морфологического сходства с истинными мезенхимальными злокачественными новообразованиями, что может повлечь выбор неадекватной лечебной тактики. Цель исследования – проанализировать редкий случай веретенноклеточной карциномы языка и обсудить алгоритм дифференциальной диагностики.

Материалы и методы. Представлено клиническое наблюдение пациента 56 лет с экзофитным образованием языка, первоначально расцененным как лейомиосаркома с распадом. Проведено патологоанатомическое исследование операционного материала с применением рутинных и иммуногистохимических методов. Для верификации использованы антитела к p63, p16, панцитокератину, цитокератину 5/6, гладкомышечному актину, виментину, десмину.

Результаты. Опухоль представляла собой серовато-белый с бурым крапом крошащийся узел с инфильтративным ростом. Выявлена бифазная структура: поверхностный компонент высокодифференцированного плоскоклеточного рака и глубокий инвазивный компонент из атипичных веретеновидных клеток, формирующих пучки и структуры «елочки». Определялись диффузная цитоплазматическая реакция на антитела к CK5/6, ядерная реакция на p63, а также цитоплазматическая на SMA. Отмечалась коэкспрессия панцитокератина и виментина с преобладанием последнего. Реакция на p16 и десмин отсутствовала. На основании морфологических и иммунофенотипических данных поставлен диагноз «плоскоклеточная карцинома языка, веретенноклеточный вариант».

Заключение. Наблюдение демонстрирует трудности диагностики веретенноклеточной карциномы и подчеркивает критическую значимость иммуногистохимической верификации эпителиальной дифференцировки для исключения сарком. Расширенная панель маркеров необходима для постановки правильного диагноза, выбора терапии и определения прогноза.

Ключевые слова: веретенноклеточная карцинома, саркоматоидная карцинома, дифференциальная диагностика, эпителиально-мезенхимальный переход

Для корреспонденции: Алексей Александрович Вотинцев. E-mail: aa.votincev@hmgma.ru

Для цитирования: Рогозина А.А., Вотинцев А.А., Хадиева Е.Д., Малахова Е.В. Редкий клинический случай веретенноклеточной карциномы языка: описание и комплексный клинико-морфологический анализ. Клини. эксп. морфология. 2026;15(4):71–77. DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.71-77.

Данная статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 27.02.2026. Получена после рецензирования 24.03.2026. Принята в печать 14.05.2026.

Spindle cell carcinoma of the tongue: a case report with clinicopathologic and immunohistochemical findings

А.А. Рогозина^{1,2}, А.А. Вотинцев^{1,2}, Е.Д. Хадиева², Е.В. Малахова²

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

² District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

Abstract. Introduction. Spindle cell carcinoma is a rare and aggressive type of squamous cell carcinoma that, when located in the oral cavity, poses significant diagnostic challenges due to its morphological resemblance to genuine malignant mesenchymal neoplasms. Misdiagnosis may lead to inappropriate treatment decisions.

This paper presents clinicopathologic findings of a rare case of spindle cell carcinoma of the tongue and proposes a differential diagnostic algorithm.

Materials and methods. A 56-year-old male patient presented with an exophytic tongue mass that was initially diagnosed as leiomyosarcoma with necrosis. We examined the surgical specimen using routine histological and immunohistochemical methods. Immunohistochemistry was performed using antibodies against p63 (clone 4A4), p16 (clone E6H4), pan-cytokeratin (pan-CK, AE1/AE3/PCK26), cytokeratin 5/6 (clone D5/16B4), smooth muscle actin (SMA, clone 1A4), vimentin (clone V9), and desmin (clone DE-R-11). **Results.** Gross examination revealed a grayish-white, friable nodule with brownish mottling and infiltrative growth. Histologically, the tumor exhibited a biphasic architecture consisting of a superficial well-differentiated squamous cell carcinoma and a deeply invasive spindle cell proliferation arranged in fascicles and herringbone patterns. The spindle cell population demonstrated diffuse cytoplasmic expression of CK5/6 and SMA, nuclear expression of p63, co-expression of pan-CK and vimentin, with predominant vimentin staining. The tumor was negative for p16 and desmin. Morphological and immunophenotypic findings supported the diagnosis of spindle cell squamous cell carcinoma of the tongue.

Conclusion. This case highlights the diagnostic challenges posed by spindle cell carcinoma and underscores the importance of immunohistochemistry in confirming epithelial differentiation and excluding sarcoma. An extended immunohistochemistry panel is essential for accurate differential diagnosis, appropriate treatment selection, and prognostic assessment.

Keywords: spindle cell carcinoma, sarcomatoid carcinoma of the tongue, differential diagnosis, epithelial-mesenchymal transition

Corresponding author: Aleksei A. Votintsev. E-mail: aa.votincev@hmgma.ru

For citation: Rogozina A.A., Votintsev A.A., Khadieva E.D., Malakhova E.V. Spindle cell carcinoma of the tongue: a case report with clinicopathologic and immunohistochemical findings. Clin. exp. morphology. 2026;15(4)71–77 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.71-77.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

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

Received 27.02.2026. **Received in revised form** 24.03.2026. **Accepted** 14.05.2026.

Введение

Злокачественные новообразования органов ротовой полости остаются актуальной проблемой современной онкологии. Стандартизованный показатель заболеваемости раком полости рта в России в 2024 году среди мужчин составил 6,09 случая на 100 тыс. населения, среди женщин – 2,50 случая на 100 тыс. населения, при этом демонстрируя среднегодовой прирост 0,44% для лиц обоего пола. В 2024 году в России зарегистрировано 10 104 новых случая рака слизистой оболочки полости рта, при этом средний возраст заболевших (без учета пола) был 61,9 года [1].

Плоскоклеточный гистологический вариант рака составляет до 90% всех злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта [2]. Среди его гистологических разновидностей встречается веретеноклеточная карцинома, также известная как саркоматоидная карцинома, представляющая собой весьма редкую и очень агрессивную форму неоплазии, на долю которой приходится менее 3% всех случаев плоскоклеточных карцином головы и шеи [2].

Данный гистологический вариант рака характеризуется наличием веретенновидных опухолевых клеток эпителиального гистогенеза, имитирующих саркоматоидный компонент. Ранее существовали гипотезы о мезенхимальной природе веретенновидных клеток, опухоль считали смешанной. В настоящее время, однако,

имеется достаточно доказательств, что неопластические клеточные элементы плоскоклеточного рака могут дифференцироваться в сторону клеток с мезенхимальным фенотипом (как результат дедифференцировки). Молекулярные исследования показали возможность эволюции саркоматоидного компонента из плоскоклеточного компонента [3].

Актуальность проблемы патоморфологической диагностики веретеноклеточного рака языка обусловлена его выраженным морфологическим сходством с истинными мягкотканными саркомами и другими мезенхимальными новообразованиями, что может создавать значительные диагностические трудности [4]. Веретеноклеточный компонент этой карциномы, будучи по своему гистогенезу эпителиальным, фенотипически имитирует ткань мезенхимального происхождения, что при отсутствии четких признаков плоскоклеточной дифференцировки может привести к ошибочной диагностике данной неоплазмы как саркомы, лейомиосаркомы или злокачественной фиброзной гистиоцитомы [5]. Неверный патологоанатомический диагноз влечет за собой выбор неадекватной тактики лечения, поскольку принципы хирургического и лучевого лечения карцином и сарком головы и шеи существенно различаются [5]. Таким образом, точная верификация диагноза веретеноклеточной карциномы языка с применением иммуногистохимического и, в спорных

случаях, молекулярно-генетического анализа является критически важной для определения прогноза и стратегии ведения пациента.

Опухоль возникает в верхнем дыхательном и пищеварительном тракте, наиболее часто в ротовой полости и гортани. Среди факторов риска указывают табакокурение, злоупотребление алкоголем, воздействие вируса папилломы человека высокоонкогенных типов (преимущественно типа 16 и 18), а также хроническую механическую травму слизистой оболочки [6, 7]. Саркоматоидные карциномы развиваются в основном у мужчин пожилого возраста, преимущественно в пятом или шестом десятилетии жизни. Опухоль в ротовой полости часто поражает язык, альвеолярную слизистую оболочку, слизистую оболочку щечных областей, губы, дно полости рта. Основные жалобы пациентов – отек, боль, парестезия, персистирующее изъязвление, кровотечение. Макроскопически опухоль представляет собой экзофитные полиповидные массы с гладкой или изъязвленной поверхностью. Отсутствие патогномоничных клинических симптомов приводит к тому, что первоначальный диагноз часто формулируется как «доброкачественная опухоль», «абсцесс» или «саркома» [4].

Морфогенез саркоматоидных карцином ротовой полости часто связывают с явлением эпителиально-мезенхимального перехода [8]. При данном процессе эпителиальные клетки теряют полярность и межклеточные контакты (за счет даун-регуляции E-кадгерина), приобретая фенотип соединительнотканых клеточных элементов с повышенной подвижностью и инвазивным потенциалом [8]. В результате возникает популяция опухолевых клеток, экспрессирующих мезенхимальные иммуногистохимические (ИГХ) маркеры (виментин) при одновременной потере экспрессии классических эпителиальных маркеров (цитокератины) или сохранении их в виде фокальной позитивности.

Морфогенез веретенноклеточной карциномы характеризуется двухфазной гистологической картиной. Согласно 5-му изданию классификации опухолей головы и шеи Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2022), веретенноклеточная карцинома относится к подтипам плоскоклеточного рака и отличается наличием злокачественного веретенноклеточного компонента, который может ассоциироваться с участками классической плоскоклеточной карциномы или карциномы *in situ*. В ряде случаев плоскоклеточный компонент может быть крайне скудным или отсутствовать в биоптате, что существенно затрудняет диагностику [9]. Веретенноклеточный компонент представляет собой пролиферацию атипичных веретенообразных или плеоморфных клеток, расположенных беспорядочно, формирующих пучки или структуры типа «елочки». Строма в разных участках опухолевого узла может быть миксоматозной, гипо- или гиперклеточной. Ядерный полиморфизм клеток выражен умеренно или значительно, митотическая активность высокая, нередко встречаются атипичные митозы [3]. Могут присутство-

вать сториформные участки или участки многоядерных гигантских клеток. Наряду с этим описаны случаи с остео- или хондробластической дифференцировкой (как злокачественной, так и доброкачественной).

В классификации ВОЗ подчеркивается, что саркоматоидный компонент может имитировать различные саркомы, включая плеоморфную саркому, лейомиосаркому или недифференцированную плеоморфную саркому, что требует обязательного проведения иммуногистохимического исследования для подтверждения эпителиальной природы опухоли [9]. Саркоматоидный компонент вариательно экспрессирует виментин, панцитокератин (pan-cytokeratin, pan-CK), эпителиальный мембранный антиген (epithelial membrane antigen, EMA), p63 или p40, а также гладкомышечный актин (smooth muscle actin, SMA) [10].

Лечение веретенноклеточной карциномы полости рта состоит в хирургической резекции опухоли отдельно или в сочетании с лучевой терапией. Данные литературы показывают, что веретенноклеточная карцинома имеет худший прогноз в сравнении с типичным плоскоклеточным раком [2]. Тем не менее данные достаточно вариабельны. Например, в некоторых исследованиях отмечено, что 5-летняя выживаемость в США при веретенноклеточной карциноме составляет 40,2% [11].

Цель настоящего исследования – представить клинико-морфологический анализ редкого случая веретенноклеточной карциномы языка у мужчины зрелого возраста с рассмотрением сложностей диагностики данной патологии.

Материалы и методы

Исследование представляет собой описание клинического случая. Использованы данные истории болезни (результаты клинического обследования и предоперационной подготовки), а также операционный материал пациента В., 56 лет, лечившегося в отделении абдоминальной и торакальной онкологии БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница» в декабре 2023 года. Проведение научного исследования одобрено этическим комитетом БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница» (протокол № 5 от 28.03.2024). От пациента получено добровольное информированное согласие на публикацию клинических данных и результатов гистологического исследования. Операционный материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине. После макроскопического описания и измерения параметров новообразования выполняли вырезку фрагментов с последующей проводкой по стандартной гистологической методике. Образцы заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. ИГХ-исследование проводили на парафиновых срезах с использованием первичных моноклональных антител: CK5/6 (клон D5&16B4) (Roche, Германия), p63 (клон 4A4) (Roche, Германия), SMA (клон 1A4) (Roche, Германия), pan-CK

(клон AE1/AE3/PCK26) (Roche, Германия), виментин (клон V9) (Roche, Германия), p16 (клон E6H4) (Roche, Германия) и десмин (клон DE-R-11) (Roche, Германия). Визуализацию осуществляли с использованием системы детекции Dako EnVision FLEX (Agilent Technologies, Дания). Оценку реакции проводили полуквантитативным методом с учетом интенсивности окрашивания (отрицательная, умеренная, выраженная) и его локализации (цитоплазматическая, ядерная, мембранная). Диагноз устанавливали на основании анализа гистологической структуры опухоли и иммунофенотипа в соответствии с критериями ВОЗ [9]. Стадирование проводили по системе TNM (tumor, nodus, metastasis, 8-я редакция). Для кодирования нозологической формы использовали систему ICD-O (International Classification of Diseases for Oncology, Международная классификация болезней для онкологии).

Клиническое наблюдение

Пациент В., 56 лет, считает себя больным с августа 2023 года, когда после лечения зубов отметил появление образования на языке, отмечал рост неоплазмы, боль в области языка при глотании. По месту жительства выполнена биопсия опухоли языка с последующим иммуногистохимическим исследованием. Заключение по результатам обследования: морфологическая картина соответствует лейомиосаркоме с распадом.

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии язык асимметричен, дополнительный объем с неравномерным контрастированием по правому контуру до 2,0×1,5 см; подбородочные и поднижнечелюстные лимфатические узлы до 1 см, сохранной структуры.

При осмотре на боковой поверхности языка справа ближе к корню отмечено плотное экзофитное образование до 3 см на широкой ножке; поверхность синюшного цвета, бугристая, с изъязвлением; язык не инфильтрирован.

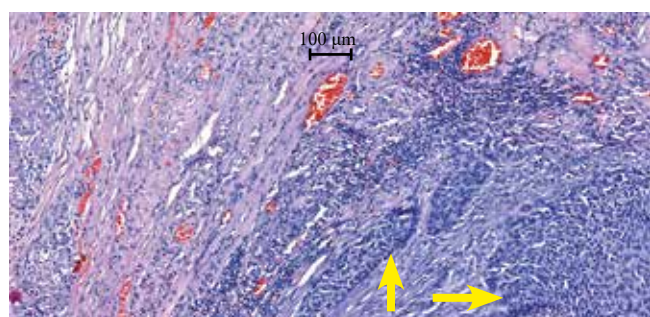


Рис. 1. Гистологическое строение плоскоклеточного компонента (солитный паттерн) злокачественного новообразования языка (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок 100 мкм

Fig. 1. Histological features of the squamous cell component (solid pattern) of spindle cell carcinoma of the tongue (arrows). H&E stain. Scale bar: 100 μm

По решению консилиума онкологов для проведения хирургического лечения пациент в декабре 2023 года был госпитализирован в отделение абдоминальной и торакальной онкологии окружной клинической больницы с диагнозом «лейомиосаркома правой боковой поверхности языка с T2N0M0, стадия II».

Оперативное лечение – гемиглосэктомия справа, лимфодиссекция верхнешейных узлов справа – проведено в декабре 2023 года в полном объеме, без особенностей.

Результаты патологоанатомической диагностики: при макроскопическом исследовании операционного материала правая половина языка 8,0×4,0×4,5 см с наличием на боковой поверхности ближе к корню бугристого образования в виде крошащегося узла размером 4,0×3,5 см, возвышается над поверхностью на 2 см; визуально на разрезе узел белесо-серый с бурым крапом.

При микроскопическом исследовании опухоль языка диморфного строения. Часть новообразования (солидный паттерн) представлена полями, тяжами, гнездами из атипичных полигональных клеток с плоскоклеточной дифференцировкой, участками некроза (рис. 1). Выявлены периваскулярная, периневральная инвазия, опухолевые эмболы. Другая часть опухоли (веретенноклеточный паттерн) представлена хаотичными тяжами, пучками из веретенновидных умеренно полиморфных клеток с гиперхромным ядром, наличием митозов (рис. 2). Выявляется инвазия в поперечно-полосатую мышечную ткань языка. Граница между гистологическими компонентами в опухолевом узле нечеткая. Рост опухоли по краям резекции не выявлен.

При иммуногистохимическом исследовании клетки обоих гистологических паттернов с выраженной диффузной цитоплазматической реакцией на CK 5/6 (рис. 3), умеренной и выраженной ядерной на p63 (рис. 4). В цитоплазме клеток веретенноклеточного компонента умеренная и выраженная реакция на SMA, отсутствующая в солидном паттерне неоплазмы (рис. 5).

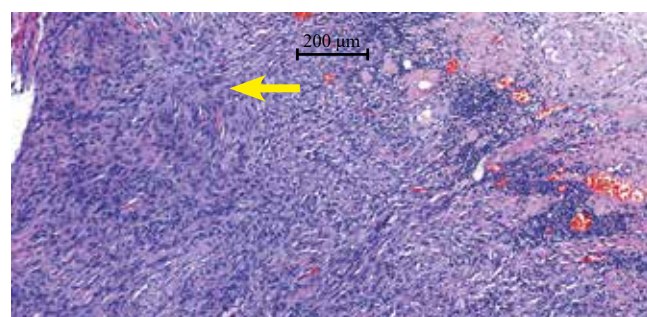


Рис. 2. Гистологическое строение веретенноклеточного компонента (саркоматоидный паттерн) злокачественного новообразования языка (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок 200 мкм

Fig. 2. Histological features of the spindle cell (sarcomatoid) component of spindle cell carcinoma of the tongue (arrow). H&E stain. Scale bar: 200 μm

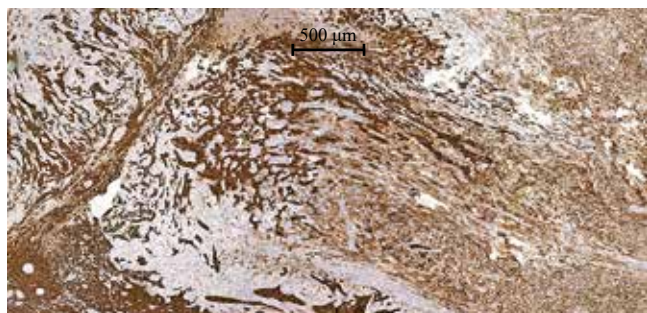


Рис. 3. Иммуногистохимический профиль карциномы языка. Отмечается выраженная диффузная цитоплазматическая реакция на цитокератин 5/6 (клон D5&16B4) в опухолевых клетках. Масштабный отрезок 500 мкм

Fig. 3. IHC staining for cytokeratin 5/6 (clone D5&16B4) showing strong diffuse cytoplasmic expression in tumor cells. Scale bar: 500 μm

рап-СК и виментин (V9) выявлены в цитоплазме опухолевых клеток: веретенноклеточный компонент экспрессирует более выраженно виментин (рис. 6), менее выраженно рап-СК. Опухолевые клетки обоих гистологических паттернов не реагируют на p16 (E6H4) и десмин (DE-R-11).

Патогистологическое заключение на основании микроскопического и иммунофенотипического исследования: картина соответствует плоскоклеточной карциноме языка, веретенноклеточный вариант (синоним: саркоматоидная карцинома), ICD-O code 8074/3, pT2N0(i+).

По данным планового гистологического исследования края резекции свободны от опухолевого роста; метастатическое поражение лимфатических узлов не выявлено (pN0). Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан на 8-е сутки после операции. Находится под динамическим диспансерным наблюдением. При контрольной позитронно-эмиссион-

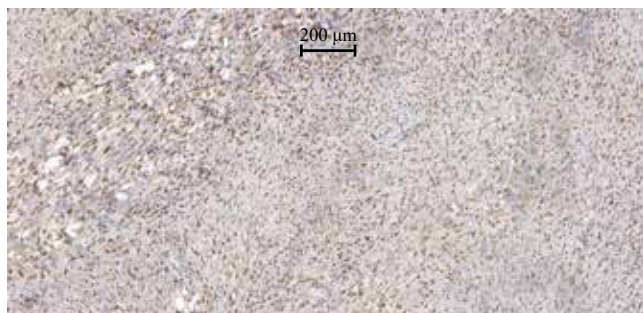


Рис. 4. Иммуногистохимический профиль карциномы языка. Отмечается умеренная и выраженная ядерная реакция на p63 (клон 4A4) в опухолевых клетках. Масштабный отрезок 200 мкм

Fig. 4. Moderate to strong nuclear expression of p63 (clone 4A4) tumor cells. Scale bar: 200 μm

ной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, выполненной через 4 месяца после операции (март 2024 года), данные за регионарный рецидив или отдаленное метастазирование не получены. Плановое наблюдение продолжается.

Обсуждение

Установление диагноза «саркоматоидная (веретенноклеточная) карцинома» имеет ряд сложностей. Основные проблемы при патологоанатомической диагностике сосредоточены на морфологическом и иммунофенотипическом уровнях. На светооптическом уровне веретенноклеточную карциному необходимо дифференцировать от веретенноклеточного варианта меланомы, лейомиосаркомы, злокачественной периферической шванномы, фибросаркомы, нодулярного фасциита, злокачественной фиброзной гистиоцитомы [10].

Дифференциальную диагностику при отсутствии плоскоклеточного компонента обычного строения

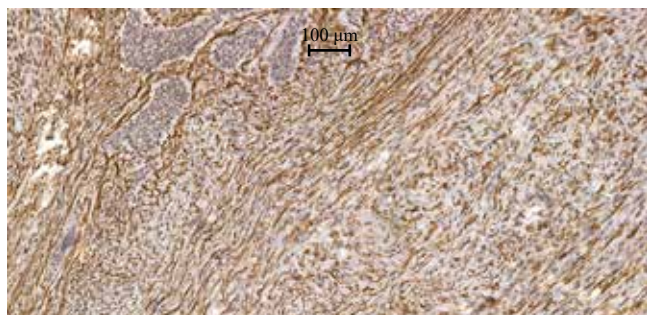


Рис. 5. Иммуногистохимический профиль карциномы языка. Отмечается умеренная и выраженная цитоплазматическая реакция на SMA (клон 1A4) в клетках веретенноклеточного компонента. Масштабный отрезок 100 мкм

Fig. 5. Moderate to strong cytoplasmic expression of SMA (clone 1A4) in the cells of the spindle cell component. Scale bar: 100 μm

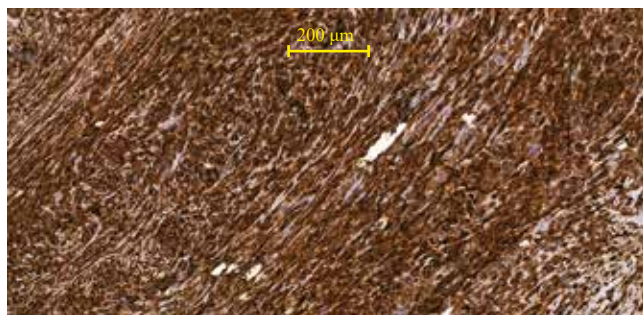


Рис. 6. Иммуногистохимический профиль карциномы языка. Отмечается диффузная выраженная цитоплазматическая реакция на виментин (клон V9) в клетках веретенноклеточного компонента опухоли. Масштабный отрезок 200 мкм

Fig. 6. Diffuse strong cytoplasmic expression of vimentin (clone V9) in the spindle cell component. Scale bar: 200 μm

в первую очередь проводят с нодулярным фасцитом и лейомиосаркомой. При нодулярном фасците могут наблюдаться плеоморфизм клеток и повышение митотической активности, однако фигуры митозов физиологичные, без атипии. Аналогично реактивные воспалительные процессы (например, грануляционный полип) могут имитировать опухоль.

Дифференцировать саркоматоидную карциному от лейомиосаркомы или фибросаркомы труднее. Саркомы зачастую не вовлекают покровный эпителий и не вызывают изъязвления. В сложных случаях помимо рутинного окрашивания необходимо использование иммуногистохимических маркеров. Ключевое значение в дифференциальной диагностике приобретает выбор ядерных маркеров плоскоклеточной дифференцировки. Маркер p40, являющийся изоформой p63, обладает более высокой специфичностью: в отличие от p63 он крайне редко обнаруживается в саркомах (включая лейомиосаркомы, ангиосаркомы и злокачественные периферические нервнооболочечные опухоли) и практически не дает ложноположительных результатов в мезенхимальных новообразованиях. Одновременно с этим маркер p63 хотя и демонстрирует более высокую чувствительность (особенно в случаях с минимальным плоскоклеточным компонентом), может быть выявлен в широком спектре сарком, что в некоторой степени ограничивает его диагностическую ценность при отсутствии классического плоскоклеточного компонента.

Также в круг заболеваний для исключения веретенноклеточной карциномы включена воспалительная миофибробластическая опухоль. Данная патология характеризуется отсутствием эпителиального компонента при иммунофенотипировании опухоли.

В части случаев проводится разграничение с меланомой слизистой оболочки ротовой полости. Веретенноклеточный вариант меланомы характеризуется наличием мелкопестрого хроматина в ядрах опухолевых клеток, ярко выраженными ядрышками и нередко внутриядерными включениями; клетки экспрессируют маркеры S-100, HMB45, что позволяет исключить рост веретенноклеточной карциномы.

Заключение

Веретенноклеточная карцинома языка представляет собой диагностическую ловушку для патологоанатома и клинициста, требующую высокой настороженности и комплексного подхода. Выявление в операционном материале участков перехода классического плоскоклеточного рака в веретенноклеточный компонент служит патогномичным признаком, однако его отсутствие в биоптате не исключает данный диагноз. Иммуногистохимическое исследование с маркерами эпителиальной дифференцировки, прежде всего p40 и p63, является обязательным методом верификации. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, предпочтительно использование p40 в комбинации с широкими спектрами цитокератинов

(AE1/AE3), что обеспечивает баланс чувствительности и специфичности; при минимальном плоскоклеточном компоненте более высокую чувствительность демонстрирует p63. Несмотря на гистогенетическое родство с классическим плоскоклеточным раком, веретенноклеточную карциному следует рассматривать как самостоятельный вариант злокачественных эпителиальных опухолей с уникальным клинико-морфологическим профилем.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.А. Рогозина, А.А. Вотинцев.

Сбор и обработка материала – А.А. Рогозина, Е.Д. Хадиева, Е.В. Малахова.

Написание текста – А.А. Вотинцев, А.А. Рогозина, Е.В. Малахова. Редактирование – Е.Д. Хадиева, А.А. Вотинцев.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.A. Rogozina, A.A. Votintsev.

Collected the data and performed the analysis – A.A. Rogozina, E.D. Khadieva, E.V. Malakhova.

Wrote the paper – A.A. Votintsev, A.A. Rogozina, E.V. Malakhova.

Edited the manuscript – E.D. Khadieva, A.A. Votintsev.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Благодарность

Авторы выражают признательность бюджетному учреждению Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница».

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the Regional Clinical Hospital of Khanty-Mansiysk.

Литература/References

1. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова, Н.Ю. Золотарев (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 2025. 178 с.
A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, N.Yu. Zolotarev (eds.). Malignant neoplasms in Russia in 2024 (morbidity). Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2025. 178 p. (In Russ.).
2. Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):92. DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3.
3. Matsuo K, Akiba J, Kusakawa J, Yano H. Squamous cell carcinoma of the tongue: subtypes and morphological features affecting prognosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;323(6):C1611–23. DOI: 10.1152/ajpcell.00289.2022.
4. Palla B, Suhaym O, Majeed N, Garzon S, Callahan N. Spindle cell variant squamous cell carcinoma of the oral cavity: case presentation and review of literature. *Oral Maxillofac Surg Cases*. 2020;6(3):100174. DOI: 10.1016/j.omsc.2020.100174.

5. *Anderson CE, Al-Nafussi A.* Spindle cell lesions of the head and neck: an overview and diagnostic approach. *Diagn Histopathol.* 2009;15(5):264–72. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2009.02.009.
6. *Zhang L, Wang R, Wang J, Wang D, Ma F, Li Z et al.* Clinical features and prognostic analysis of 120 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: a hospital-based real-world study. *Front Oncol.* 2025;15:1533688. DOI: 10.3389/fonc.2025.1533688.
7. *James AR, Sekar R, Ganesan S, Srinivas BH.* Spindle cell carcinoma of tongue. *BMJ Case Rep.* 2021;14(11):e246740. DOI: 10.1136/bcr-2021-246740.
8. *Lamouille S, Xu J, Derynck R.* Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(3):17–96. DOI: 10.1038/nrm3758.
9. The WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.). *WHO Classification of Tumours. Head and neck tumours.* V. 9. 5th ed. Lyon: IARC, 2024. 836 p.
10. *Bishop JA, Montgomery EA, Westra WH.* Use of p40 and p63 immunohistochemistry and human papillomavirus testing as ancillary tools for the recognition of head and neck sarcomatoid carcinoma and its distinction from benign and malignant mesenchymal processes. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(2):257–64. DOI: 10.1097/PAS.000000000000119.
11. *Bice TC, Tran V, Merkley MA, Newlands SD, van der Sloot PG, Wu S et al.* Disease-specific survival with spindle cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153(6):973–80. DOI: 10.1177/0194599815594360.

Информация об авторах

Александра Александровна Рогозина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, биологии и патологической анатомии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, врач-патологоанатом окружной клинической больницы.

Алексей Александрович Вотинцев – кандидат медицинских наук, профессор кафедры гистологии, биологии и патологической анатомии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, врач-патологоанатом окружной клинической больницы.

Елена Дмитриевна Хадиева – кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением окружной клинической больницы.

Евгения Владимировна Малахова – врач-патологоанатом окружной клинической больницы.

Author information

Alexandra A. Rogozina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Histology, Biology, and Anatomic Pathology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; Pathologist, Regional Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0003-2112-3862>

Aleksei A. Votintsev – Cand. Sci. (Med.), Professor, Department of Histology, Biology, and Anatomic Pathology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; Pathologist, Regional Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-2250-4555>

Elena D. Khadieva – Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Regional Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-8717-0162>

Evgenia V. Malakhova – Pathologist, Regional Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0009-0006-5686-2111>

Морфологическая и генетическая характеристика случая метакронного острого миелоидного лейкоза

А.В. Виноградов^{1,2}, Д.В. Ласточкина³, Т.С. Константинова^{1,2}, Е.В. Родыгина¹, С.В. Сазонов^{2,4}

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

² ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия

³ ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

Резюме. Острый миелобластный лейкоз – клональное опухолевое заболевание, характеризующееся нарушением дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественников. В статье представлено клинико-морфологическое наблюдение редкого случая метакронного острого миелоидного лейкоза, который дебютировал как острый промиелоцитарный лейкоз, у мужчины 53 лет. В процессе диспансерного периодического обследования на фоне ремиссии острого промиелоцитарного лейкоза был верифицирован острый миелобластный лейкоз подтип М2 по FAB-классификации (франко-американско-британская классификация) с транслокацией t(6;11)(q27;q23). Оба варианта метакронной опухоли были установлены морфологическими, иммунофенотипическими и генетическими методами.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, метакронные опухоли, лейкемические клетки

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

Для цитирования: Виноградов А.В., Ласточкина Д.В., Константинова Т.С., Родыгина Е.В., Сазонов С.В. Морфологическая и генетическая характеристика случая метакронного острого миелоидного лейкоза. Клин. эксп. морфология. 2026;15(4):78–83. DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.78-83.

Данная статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 16.04.2026. Получена после рецензирования 05.05.2026. Принята в печать 14.05.2026.

Morphological and genetic characteristics of metachronous acute myeloid leukemia

A.V. Vinogradov^{1,2}, D.V. Lastochkina³, T.S. Konstantinova^{1,2}, E.V. Rodygina¹, S.V. Sazonov^{2,4}

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

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia

⁴ Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia

Abstract. Acute myeloblastic leukemia is a clonal tumor disease characterized by impaired differentiation of hematopoietic precursor cells. The article presents a clinical and morphological case of metachronous acute myeloid leukemia in a 53-year-old man following acute promyelocytic leukemia. During the follow-up period, acute myeloblastic leukemia subtype M2 (according to FAB classification) with t(6;11)(q27;q23) was verified in acute promyelocytic leukemia remission. Both variants of the metachronous tumor were confirmed by morphological, immunophenotypic, and genetic studies.

Keywords: acute myeloid leukemia, acute promyelocytic leukemia, metachronous tumors, leukemic cells

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

For citation: Vinogradov A.V., Lastochkina D.V., Konstantinova T.S., Rodygina E.V., Sazonov S.V. Morphological and genetic characteristics of metachronous acute myeloid leukemia. Clin. exp. morphology. 2026;15(4):78–83 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.78-83.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

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

Received 16.04.2026. **Received in revised form** 05.05.2026. **Accepted** 14.05.2026.

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – злокачественная опухоль с достаточно агрессивным течением, характеризующаяся клинической, морфологической и генетической гетерогенностью. Применяемые при ОМЛ варианты лечения назначают персонализированно, с учетом клинических характеристик пациента, данных морфологических, лабораторных и генетических исследований. На этапе диагностики ОМЛ одной из важных задач предстает проведение оценки биологических маркеров лейкоэмических клеток для уточнения дифференциального диагноза и выбора тактики терапии. Морфологические и генетические характеристики являются определяющими для отнесения пациента к той или иной клинико-прогностической группе [1]. Тем не менее, несмотря на значительные достижения в диагностике и терапии лейкозов, остаются нерешенными проблемы подбора эффективного лечения резистентных и метакронных вариантов ОМЛ [2].

Клиническое наблюдение

Представлен клинический случай диагноза «метакронные опухоли: острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ М3 по франко-американо-британской классификации, FАВ-классификация), молекулярная ремиссия, острый миелобластный лейкоз (ОМЛ М2 по FАВ-классификации), со сроком наблюдения 35 месяцев», выявленный в свердловской областной клинической больнице № 1 у пациента К. 53 лет. В соответствии с законодательством Российской Федерации было получено добровольное информированное согласие пациента в порядке, установленном статьей 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Проведение научного исследования одобрено локальным этическим комитетом Института медицинских клеточных технологий (протокол заседания № 2/15 от 17.07.2015).

Заболевание дебютировало с появления слабости, лихорадки, боли в горле и геморрагического синдрома в виде обильной петехиальной сыпи, желудочного кровотечения, внутримозговой гематомы теменной доли справа (16 мм). Общий анализ крови выявил гиперлейкоцитоз (29 000/мкл), тяжелую анемию (уровень гемоглобина 63 г/л), критическую тромбоцитопению (15 000/мкл). В лейкоцитарной формуле бласты составляли 64%, атипичные промиелоциты 33%. При цитологическом обследовании в костном мозге выявлено 18% бластных клеток и 74% атипичных промиелоцитов. Бластные клетки были средних и крупных размеров, неправильной формы, иногда с неровным контуром ядра. Хроматин нежный, содержал одну нуклеолу. Цитоплазма базофильная, с грубой разнокалиберной азурофильной зернистостью (рис. 1 А). Цитохимические реакции на липиды и гликоген были положительными и яркими в 100% лейкоэмических клеток (рис. 1 В). Иммунофенотипически на них определялась реакция на маркеры CD13, CD33, CD45, CD117

и миелопероксидазы (myeloperoxidase, МРО), что соответствовало ОМЛ.

Стандартным цитогенетическим методом верифицировать вариант аномалий кариотипа не удалось из-за низкого митотического индекса в представленном биоматериале. Однако при проведении FISH-исследования был выявлен сигнал химерного гена *PML-RARA* в 90,0% лейкоэмических клеток (рис. 1 С). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) также определены химерные транскрипты *PML-RARA*, вариант bcr3, с уровнем экспрессии 7,9%. Генные мутации *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, *NPM1* не обнаружены. Методом высокопроизводительного секвенирования выявлена мутация в гене *NRAS* с.35 G>T с аллельной нагрузкой 44%. Наряду с этим определены точечные замены в генах *STXBP2* и *TPMT*, не имевшие патогенетического значения для развития лейкоза [3–5].

Пациенту проводилась программная полихимиотерапия, включавшая полностью трансретиноевую кислоту и идарубицин. На 28-е сутки лечения уровень бластной инфильтрации костного мозга по данным миелограммы составил 2%, была констатирована первая ремиссия ОМЛ. Методом ПЦР химерный транскрипт *PML-RARA* также не обнаруживался. После завершения программы консолидации ремиссии пациент был переведен на поддерживающую химиотерапию в соответствии с назначенной программой. На фоне проводимого лечения ремиссия ОПЛ сохранялась в течение двух лет, однако на 25-м месяце наблюдения у пациента появилась симптоматика в виде одышки при физической нагрузке, миалгии, а в клиническом анализе крови была выявлена панцитопения (лейкоциты 1500/мкл, тромбоциты 35 000/мкл, гемоглобин 96 г/л). При исследовании костного мозга обнаружена инфильтрация недифференцированными бластами (41%) с сохранением созревающих элементов гранулоцитарного роста, однако доля промиелоцитов составляла только 1% (рис. 2).

Лейкемические клетки были средних размеров, округлой формы, с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением. Ядро чаще округлое, содержало одну нуклеолу, хроматин нежный, цитоплазма базофильная, в некоторых бластах отмечалась скудная азурофильная зернистость. При цитохимическом исследовании указанных биообразцов выявлено положительное окрашивание на липиды в 43% бластных клеток, на гликоген – в 98%. Иммунофенотип лейкоэмических клеток характеризовался положительной реакцией на маркеры CD99, CD117, CD45, HLA-DR, CD33, CD13, МРО, лизоцим, CD11a и CD371. У пациента был исключен рецидив ОПЛ и верифицирован метакронный ОМЛ с созреванием, подтип М2 по FАВ-классификации.

В лейкозных клетках при стандартном цитогенетическом исследовании определялся аберрантный кариотип 46, XY, t(6;11)(q27;q23)/ 46, XY. В FISH-исследовании подтверждены отсутствие сигнала химерного гена *PML-RARA* и наличие сигнала химерно-

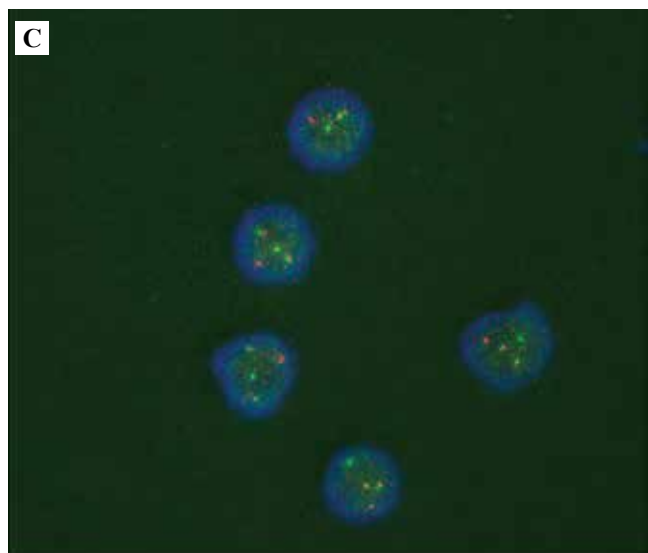
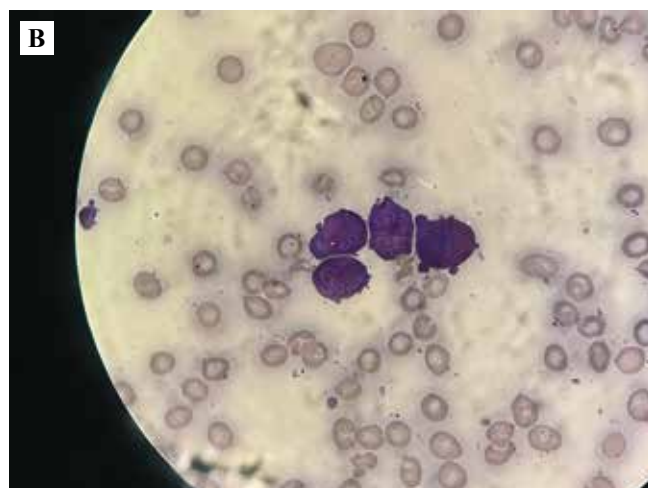
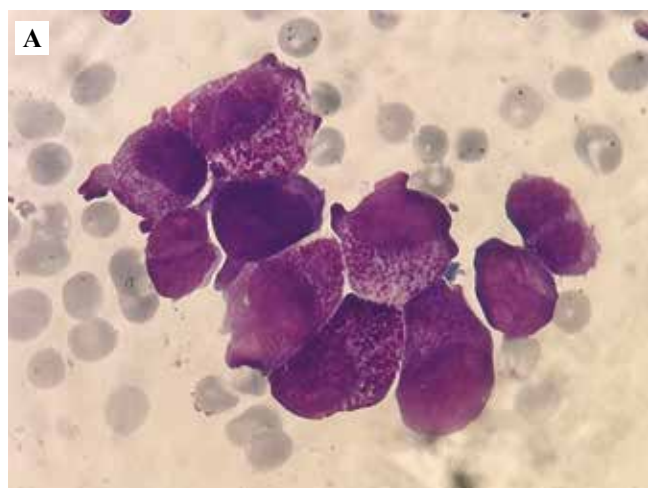


Рис. 1. Острый промиелоцитарный лейкоз с химерным геном *PML-RARA*.

А – инфильтрация костного мозга атипичными промиелоцитами. В – цитохимическое исследование лейкемических клеток. С – обнаружение сигналов химерного гена *PML-RARA* методом FISH

Fig. 1. Acute promyelocytic leukemia with *PML-RARA* chimeric gene.

А – atypical promyelocyte infiltration of the bone marrow. В – cytochemical study of leukemic cells. С – detection of chimeric *PML-RARA* chimeric gene signals using FISH

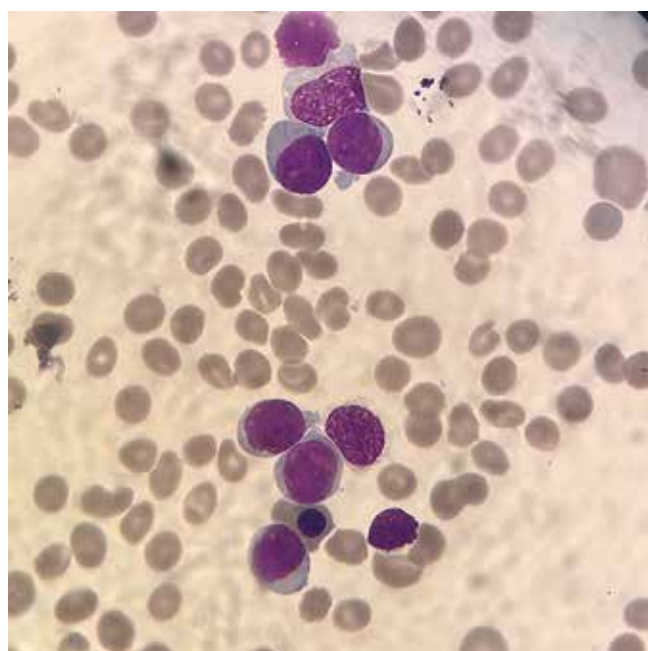


Рис. 2. Метахронный острый миелобластный лейкоз с созревaniem. Бластная инфильтрация костного мозга
Fig. 2. Metachronous acute myeloid leukemia with maturation. Blast infiltration of the bone marrow

го гена *KMT2A-AFDN* в 80% лейкоэмических клеток. Методом ПЦР также было подтверждено наличие транскрипта химерного гена *KMT2A-AFDN* [5].

В связи с выявлением метакронного ОМЛ пациенту была назначена программа реиндукции ремиссии. Всего выполнено шесть курсов полихимиотерапии, включая таргетные лекарственные препараты вентоклакс и азациитидин, однако заболевание оказалось резистентным к лечению, и бластная инфильтрация костного мозга сохранялась. На фоне персистирующей панцитопении (лейкоциты периферической крови 2200/мкл, уровень тромбоцитов 20 000/мкл, гемоглобин 101 г/л) течение заболевания усугубилось развитием инфекционных осложнений и геморрагического инсульта, ставших непосредственной причиной летального исхода.

На аутопсии при наружном исследовании обращали на себя внимание пониженное питание и бледность кожного покрова. При внутреннем исследовании в затылочной, лобной и теменной долях правого полушария головного мозга обнаружены очаговые инфильтративные кровоизлияния размерами от 2×2×1 до 6×5×4 см. Также выявлены признаки расширения боковых желудочков, вклинения стволового отдела головного мозга и мозжечка в большое затылочное отверстие. Аномалии развития сердца и крупных сосудов не выявлены. Тромбоз эмболы в легочном стволе и легочных артериях не обнаружены, однако выявлены макроскопические признаки отека легких. Значимые макроскопические изменения в печени, почках и селезенке не обнаружены.

При гистологическом исследовании ткани головного мозга из очагов кровоизлияний обнаружены очаги некроза с геморрагическим пропитыванием и лейкоэмические инфильтраты (рис. 3). В сердце выявлены интерстициальный отек, лейкозные стазы в сосудах и инфильтраты в строме. При микроскопическом исследовании препаратов легкого отмечены дистелектаз и опухолевые эмболы в сосудах. В печени и почках определяются лейкоэмические инфильтраты с очагами

некроза. В селезенке при гистологическом исследовании обнаружена лейкозная трансформация.

Обсуждение

Возникновение у одного пациента двух опухолей кроветворной ткани считается довольно редким явлением. Вместе с тем представленный случай развития ОМЛ М4 после достижения ремиссии ОПЛ может быть как результатом клональной эволюции, так и вторичным процессом, связанным с предшествующей цитотоксической терапией [6]. При этом частота вторичных миелоидных неоплазий после терапии ОПЛ с использованием химиопрепаратов в комбинации с полностью трансретиноевой кислотой составляет от 1,0% до 6,5% [7]. В целом, миелоидные новообразования, ассоциированные с терапией, характеризуются достаточно агрессивным течением и, как правило, неблагоприятным прогнозом [8].

В литературе также описаны единичные наблюдения сочетания различных лимфом, лейкозов и опухолей другого происхождения [9, 10]. В 2021 году был описан случай метакронного лейкоза у пациента мужского пола 42 лет с дебютом в форме ОПЛ и последующим развитием ОМЛ М4 по FAB-классификации с двойной мутацией *CEBPA* [2]. Аналогично нашему наблюдению химерный транскрипт *PML-RARA* при трансформации в ОМЛ М4 не обнаруживался, однако кариотип метакронной опухоли был нормальным. При этом была достигнута продолжительная ремиссия метакронного ОМЛ М4 после реиндукции по схеме «7+3», включавшей химиопрепараты цитарабин и даунорубицин.

Выявление в описанном нами случае транскрипта химерного гена *KMT2A-AFDN* могло способствовать более агрессивному и резистентному к химиотерапевтическому лечению течению ОМЛ М2. Аналогичные наблюдения описаны на небольшой группе пациентов детского возраста с мукоэпидермоидными карциномами и острым лимфобластным лейкозом с реаранжировками *KMT2A*, также характеризовавшимися агрессивным течением заболевания [11]. Присутствие реаранжировки *KMT2A* и относительно небольшой срок развития метакронного ОМЛ дают основание предположить наличие причинно-следственной связи его возникновения с предшествующей цитотоксической терапией ОПЛ [12].

В представленном клиническом наблюдении у пациента с метакронным ОМЛ был применен прецизионный подход к назначению лечения с учетом морфологических и генетических характеристик лейкоэмических клеток, в том числе назначены таргетные химиопрепараты. Известно, что ОМЛ представляет собой генетически сложное, динамически эволюционирующее заболевание и может характеризоваться молекулярными повреждениями нескольких звеньев онкогенеза на разных этапах [13, 14]. Так, выявленная в дебюте ОПЛ мутация гена *NRAS* (с. 35 G>T) связана с более агрессивным течением заболевания, при этом общая

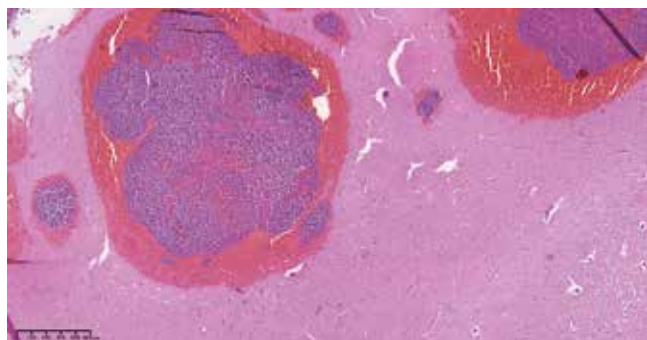


Рис. 3. Очаги некроза с геморрагическим пропитыванием и лейкоэмические инфильтраты в головном мозге (аутопсия)

Fig. 3. Necrotic foci with hemorrhagic infiltration and leukemic infiltrates in the brain (autopsy)

частота встречаемости аномалий *NRAS* у пациентов с ОМЛ достигает 15% [3, 5, 15]. По данным литературы, применение при ОМЛ таргетных схем, включающих венетоклакс и азацитидин, характеризуется хорошим ответом у пациентов с рефрактерно-резистентным течением [16]. Однако мутации генов семейства *RAS* также могут способствовать развитию резистентности к таргетной терапии [17, 18]. В нашем наблюдении при лечении пациента по указанной схеме ремиссия не была достигнута и заболевание характеризовалось рефрактерным течением с развитием лейкемической инфильтрации костного мозга, головного мозга, внутренних органов. Развитие на фоне вторичной тромбоцитопении внутримозговых гематом со смещением срединных структур и вклиниванием ствола мозга стало непосредственной причиной летального исхода.

Заключение

Представленный случай метакронного острого миелоидного лейкоза у взрослого пациента трудоспособного возраста демонстрирует необходимость комплексного использования морфологических и генетических методов дифференциальной диагностики при исследовании маркеров лейкемических клеток как на этапе диагностики, так и при предполагаемом рецидиве заболевания. Выявление специфических морфологических маркеров и генетических аномалий является базисом для прецизионного назначения и коррекции схем полихимиотерапии с применением лекарственных препаратов таргетного действия при метакронных лейкозах.

Вклад авторов

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

Сбор и обработка материала – А.В. Виноградов,

Т.С. Константинова, Е.В. Родыгина.

Написание текста – А.В. Виноградов, Д.В. Ласточкина.

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

Author contributions

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

Collected the data and performed the analysis – A.V. Vinogradov, T.S. Konstantinova, E.V. Rodygina.

Wrote the paper – A.V. Vinogradov, D.V. Lastochkina.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.Л. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(1):129–143. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143.
2. Sun Y, Wang C, Sun Y, Wang J, Rong C, Wu A et al. Transformation from acute promyelocytic leukemia to acute myeloid leukemia with a *CEBPA* double mutation: a case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(5):e24385. DOI: 10.1097/MD.00000000000024385.
3. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Салахов Д.Р., Изотов Д.В., Иощенко С.Е., Сергеев А.Г. Детекция мутаций генов *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *KRAS*, *NRAS*, *NPM1*, *TP53* и *WT1* при острых миелоидных лейкозах с нормальным кариотипом бластных клеток. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2016;57(2):89–101. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-14-2-89-101.
4. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сергеев А.Г. Детекция внутренних тандемных дупликаций и точковых мутаций гена *FLT3* при острых миелоидных лейкозах методом прямого автоматического секвенирования. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2013;43(1):64–66. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18964670> (получено 14.04.2026).
5. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сергеев А.Г. Детекция мутаций генов *FLT3*, *KIT*, *NRAS*, *TP53* и *WT1* при острых миелоидных лейкозах с аберрантными кариотипами. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2015;52(1):77–84. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23408748> (получено 14.04.2026).
6. Morton LM, Dore G, Schonfeld SJ, Linet MS, Sigel BS, Lam CJK et al. Association of chemotherapy for solid tumors with development of therapy-related myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia in the modern era. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):318–25. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5625.
7. Menon A, Sukhanova M, Gao J, Wolniak K, Fu L, Chen YH et al. Therapy-related myeloid neoplasms following curative

- treatment of acute promyelocytic leukemia: incidence, correlation with therapeutic regimen, and future directions. *J Hematop.* 2024;17(4):201–8. DOI: 10.1007/s12308-024-00606-6.
8. Fianchi L, Criscuolo M, Fabiani E, Falconi G, Maragliano AME, Voso MT et al. Therapy-related myeloid neoplasms: clinical perspectives. *Onco Targets Ther.* 2018;11:5909–15. DOI: 10.2147/OTT.S101333.
 9. Wang C, Shen Y, Zhang Y, Guo F, Li Q, Zhang H et al. Metachronous multiple primary carcinoma with acute promyelocytic leukemia: 2 cases report and literature review. *Front Oncol.* 2022;12:893319. DOI: 10.3389/fonc.2022.893319.
 10. Dong Y, Deng LJ, Li MM. Metachronous mixed cellularity classical Hodgkin's lymphoma and T-cell leukemia/lymphoma: a case report. *World J Clin Cases.* 2021;9(27):8177–85. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i27.8177.
 11. Othman BK, Steiner P, Leivo I, Skálová A. Rearrangement of *KMT2A* characterizes a subset of pediatric parotid mucoepidermoid carcinomas arising metachronous to acute lymphoblastic leukemia. *Fetal Pediatr Pathol.* 2023;42(5):796–807. DOI: 10.1080/15513815.2023.2241903.
 12. Khouiry JD, Solary E, Ablu O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
 13. Venugopal S, Sekeres MA. Contemporary management of acute myeloid leukemia: a review. *JAMA Oncol.* 2024;10(10):1417–25. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.2662.
 14. Воронаева Е.Н., Бурундукова М.В., Лызлова А.А., Чухонцева И.А., Максимов В.Н., Поспелова Т.И. Мутации в «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* при остром миелоидном лейкозе. *Сибирский онкологический журнал.* 2025;24(1):125–141. DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141.
Voropaeva EN, Burundukova MV, Lyzlova AA, Chukhontseva IA, Maksimov VN, Pospelova TI. Mutations in the “hot spots” of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* and *DNMT3A* genes in acute myeloid leukemia. *Siberian Journal of Oncology.* 2025; 24(1):125–141 (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141.
 15. Mustafa Ali MK, Williams MT, Corley EM, AlKaabba F, Niyongere S. Impact of *KRAS* and *NRAS* mutations on outcomes in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2023;64(5):962–71. DOI: 10.1080/10428194.2023.2190432.
 16. Stahl M, Menghrajani K, Derkach A, Chan A, Xiao W, Glass J et al. Clinical and molecular predictors of response and survival following venetoclax therapy in relapsed/refractory AML. *Blood Adv.* 2021;5(5):1552–64. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003734.
 17. Alawieh D, Cysique-Foinlan L, Willekens C, Renneville A. *RAS* mutations in myeloid malignancies: revisiting old questions with novel insights and therapeutic perspectives. *Blood Cancer J.* 2024;14(1):72. DOI: 10.1038/s41408-024-01054-2.
 18. Dhakal P, Bates M, Tomasson MH, Sutamtewagul G, Dupuy A, Bhatt VR. Acute myeloid leukemia resistant to venetoclax-based therapy: what does the future hold? *Blood Rev.* 2023;59:101036. DOI: 10.1016/j.blre.2022.101036.

Информация об авторах

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

Дарья Вячеславовна Ласточкина – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории гемотранфузионных технологий Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии ФМБА России.

Татьяна Семеновна Константинова – кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга свердловской областной клинической больницы № 1, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Уральского государственного медицинского университета.

Евдокия Викторовна Родыгина – врач клинической лабораторной диагностики свердловской областной клинической больницы № 1.

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

Author information

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

Daria V. Lastochkina – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Laboratory of Blood Transfusion Technologies, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology.
<https://orcid.org/0000-0002-2727-1092>

Tatyana S. Konstantinova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Disease Propedeutics, Ural State Medical University; Head of Department of Hematology, Chemotherapy, and Bone Marrow Transplantation, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1.
<https://orcid.org/0000-0003-4687-0784>

Evdokia V. Rodygina – Clinical Laboratory Physician, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1.
<https://orcid.org/0009-0004-9365-1212>

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

Рецензия на монографию**Л.М. Михалевой, А.П. Милованова, А.П. Надеева, Е.Л. Казачкова
«Патологоанатомическая диагностика причин
материнской смертности»**

Новосибирск: Наука, 2026. – 304 с., табл., ил.

“Pathoanatomical diagnosis of the causes of maternal mortality”**A monograph review Liudmila M. Mikhaleva, Andrey P. Milovanov,
Aleksandr P. Nadeev, Evgeniy L. Kazachkov**

Novosibirsk: Nauka, 2026. – 304 p., tables, illustrations.

Материнская смертность – это интегративный показатель состояния общества и системы здравоохранения, отражающий благополучие женщин репродуктивного возраста с учетом медицинских и социально-экономических факторов.

На протяжении развития человечества материнская смертность оставалась серьезной проблемой, вызывающей глубокие эмоциональные переживания, что отражается как в медицинских исследованиях, так и в художественных произведениях. В XXI веке на фоне внедрения новых технологий в медицине материнская смертность продолжает быть одним из главных вызовов системе здравоохранения. По данным ВОЗ, ежедневно в мире от предотвратимых причин, связанных с беременностью и родами, умирают около 830 женщин. Показатели материнской и перинатальной смертности являются индикаторами эффективности родовспомогательной службы в разных странах и регионах, поэтому они находятся под контролем государственных органов.

Разнонаправленный и скрупулезный анализ причин материнской смертности стал основой монографии. Систематизированные данные, посвященные патологоанатомической диагностике, позволяют разработать новые методы профилактики и коррекции состояний, влияющих на здоровье женщин в период гестации.

Следует отметить, что рецензируемая монография является одним из немногих изданий, посвященных теме материнской смертности от акушерско-гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Она основана на практических результатах многолетнего кропотливого труда признанных специалистов патологической анатомии – члена-корреспондента Российской академии наук, доктора медицинских наук, профессора, научного руководителя по патологической анатомии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Людмилы Михайловны Михалевой, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника НИИ морфологии че-

ловека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Андрея Петровича Милованова, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической анатомии Новосибирского государственного медицинского университета, главного патологоанатома Министерства здравоохранения Новосибирской области, вице-президента Российского общества патологоанатомов Александра Петровича Надеева и Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко Южно-Уральского государственного медицинского университета, вице-президента Российского общества патологоанатомов Евгения Леонидовича Казачкова.

Монография состоит из введения и четырех частей, содержащих 22 главы. Во введении авторами обосновывается актуальность проблемы материнской смертности, представлены тенденции в мире, направления по ее снижению, сформулированные в Декларации тысячелетия ООН и документах ВОЗ.

В 1-й части («Дефиниции, эпидемиология и патологоанатомический диагноз при материнской смерти», четыре главы), представлены основные дефиниции и статистические данные, касающиеся материнской смертности в мире, а также в отдельных странах Европы, Северной Америки, Азии (Индии и Китае), Африки. Статистические данные также представлены по регионам Российской Федерации, продемонстрированы изменения в структуре материнской смертности, отражающие общие тенденции в России, странах Европы и США, характеризующиеся увеличением доли экстрагенитальных заболеваний при материнской смерти. Глава 4 содержит сведения, касающиеся порядка и проведения патологоанатомического вскрытия в случаях материнской смерти. В главе детально представлены особенности исследования половых органов, в частности матки, макро- и микроскопической оценки изменений во внутренних органах и тканях умерших женщин.

Во 2-й части («Физиологическая беременность», пять глав) рассмотрены структурные механизмы развития физиологической беременности, родов и послеродового периода. Изложены сведения о нормальном строении (макроскопическом и гистологическом) матки при беременности и без нее. Подробно рассмотрены вопросы перестройки сосудистого русла матки и различных систем организма при беременности. В главе 8 содержатся сведения о морфологических проявлениях ряда синдромов, являющихся, как правило, непосредственной причиной материнской смерти: отек легких, шок, ДВС-синдром, терминальные состояния и т.д. Глава 9 посвящена родовому акту и послеродовому периоду с детальным рассмотрением послеродовой инволюции матки. Безусловное достоинство монографии – представленные авторами данные собственных наблюдений по исследованиям ампутированных маток.

В 3-й части («Прямые акушерские причины материнской смертности», девять глав) освещаются вопросы этиологии, патогенеза и патологической анатомии акушерских заболеваний как прямых причин материнской смерти. Значительное место отведено преэклампсии и эклампсии. Авторами рассмотрены вопросы этиологии, современных представлений о патогенезе, приведена классификация преэклампсии по МКБ-10, изложена патологическая анатомия органов-мишеней при преэклампсии и эклампсии, HELLP-синдроме. Наряду с этим описаны этиология, патогенез, анатомия таких патологий как беременность с абортным исходом, эктопическая (трубная) беременность, смерть после прерывания беременности до 28 недель, предлежание и приращение плаценты, преждевременное отслаивание нормально расположенной плаценты, кровотечение в третьем периоде родов, родовой травматизм (разрыв шейки и тела матки). Уделено внимание гнойно-септическим осложнениям (послеродовой сепсис и сепсис в родах), акушерским эмболиям (тромбоэмболия легочной артерии, эмболия амниотической жидкостью), влиянию сахарного диабета на беременность, затронуты некоторые вопросы ятрогенной патологии при материнской смерти.

4-я часть монографии («Косвенные причины материнской смертности», четыре главы) посвящена патологической анатомии некоторых экстрагени-

тальных заболеваний, являющихся косвенными причинами материнской смерти: заболеваниям печени, инфекционным заболеваниям (новая коронавирусная инфекция, ВИЧ-инфекция), нарушениям кровообращения, болезням крови и кроветворных органов. С учетом того, что в последние годы растет частота экстрагенитальной патологии в структуре материнской смертности, данная часть вносит значимый вклад в понимание ключевых моментов патологии в генезе причин материнской смертности.

Особого внимания заслуживают представленные клинико-морфологические примеры материнской смерти (17 наблюдений из собственного опыта авторов). Главы иллюстрированы 107 фотографиями макро- и микропрепаратов, схемами и таблицами. Цитируемая литература в монографии представлена в конце каждой главы (приводятся современные источники по рассматриваемым темам).

Монография «Патологоанатомическая диагностика причин материнской смертности» предназначена для врачей-патологоанатомов, судебно-медицинских экспертов, будет полезна клиническим специалистам – акушерам-гинекологам, анестезиологам-реаниматологам, а также студентам медицинских вузов. Представленный материал может быть использован в практической деятельности специалистов, учебном и лекционном процессе, что будет способствовать формированию представлений о сущности патологоанатомических изменений при акушерских и экстрагенитальных заболеваниях, в том числе urgentных состояниях, и в конечном счете получению знаний, необходимых для успешного освоения клинической дисциплины «акушерство и гинекология».

*Г.Х. Толибова,
доктор медицинских наук,
заведующая отделом патоморфологии,
заведующая патологоанатомическим отделением
Научно-исследовательского института
акушерства, гинекологии и репродуктологии
имени Д.О. Отта,
профессор кафедры акушерства и гинекологии
имени С.Н. Давыдова Северо-Западного
государственного медицинского университета
имени И.И. Мечникова*



Памяти Анны Георгиевны Бабаевой (1929–2026)

In memory of Anna G. Babaeva (1929–2026)

15 июля 2026 года на 98-м году жизни скончалась Анна Георгиевна Бабаева – известный отечественный исследователь регенерации, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации.

Анна Георгиевна Бабаева родилась 15 апреля 1929 года в Тифлисе (Тбилиси). В 1947 году она закончила школу с золотой медалью и поступила во Вторую Московский государственный медицинский институт (сейчас Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова). После окончания института с отличием в 1953 году Анна Георгиевна Бабаева поступила в аспирантуру Института экспериментальной биологии АМН СССР в лабораторию роста и развития, которой в то время руководила основатель лаборатории известный исследователь регенерации профессор Мария Александровна Воронцова. В 1957 Анна Георгиевна Бабаева защитила кандидатскую диссертацию, посвященную морфофизиологическому анализу репаративной регенерации околушной слюнной железы морской свинки.

Далее Анна Георгиевна начала свое собственное направление в исследованиях регенерации. Оно касалось изучения регуляторных механизмов репаративной регенерации, а именно роли иммунной системы. Работая над данной проблемой, профессор Бабаева стала родоначальником нового направления в науке, ею была открыта морфогенетическая функция лимфоцитов, заключающаяся в регуляции пролиферации клеток нелимфоидных органов (диплом на открытие № 254, выданный Государственным комитетом СССР по делам изобретений и открытий, 1981). На основании проведенных исследований в 1970 году Анна Георгиевна защитила докторскую диссертацию на тему «Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов». Далее профессор А.Г. Бабаева и ее ученики продолжили работать в этом направлении, ими изучена роль иммунной системы в регуляции регенерации и компенсаторной гипертрофии почек, печени и слюнных желез. Установлено, что в первые часы после резекции того или иного органа в селезенке увеличивается число Т-хелперов и Т-супрессоров, показаны

разность свойств этих субпопуляций лимфоцитов в регуляции пролиферации клеток иного дифферона, запуске и остановке их деления, наличие тесных контактов лимфоцитов с эпителием регенерирующего органа.

В 1997 году А.Г. Бабаевой было присвоено почетное звание Заслуженного деятеля науки Российской Федерации. Она является дважды лауреатом Московского общества испытателей природы (1975, 1985). А.Г. Бабаева – автор более 200 научных работ, включая 14 индивидуальных монографий и 7 коллективных монографий-руководств, одно из которых переведено на английский язык и издано за рубежом. Основные монографии: «Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов» (1972), «Структура, функция и адаптивный рост слюнных желез» (1979), «Регенерация и система иммуногенеза» (1985), «Иммунология процессов адаптивного роста, пролиферации и их нарушений» (1987), «Регенерационные процессы и их изучение в СССР» (1990), «Двуликий Янус организма» (2001), «Путешествие в трансфизиологию» (2002), «Тромбоциты и антитромбоцитарные антитела» (2003), «Клеточный химеризм и химеризм клетки при трансплантации костного мозга» (2003), «Регенерация» (2009), «Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей» (2009), «О рекапитуляции при регенерации и заболеваниях» (2013), «О морфогенетических свойствах РНК лимфоидных и стволовых клеток при восстановительных процессах» (2016). Анной Георгиевной Бабаевой подготовлены 16 кандидатов и докторов наук.

Наряду с научной деятельностью А.Г. Бабаева вела активную общественную работу. На протяжении нескольких лет она была председателем секции гистологии, эмбриологии и цитологии Московского общества испытателей природы (1981–1990).

Светлая память об Анне Георгиевне Бабаевой навсегда сохранится в наших сердцах.

*Коллектив сотрудников
НИИ морфологии человека
им. акад. А.П. Авцына
РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского*