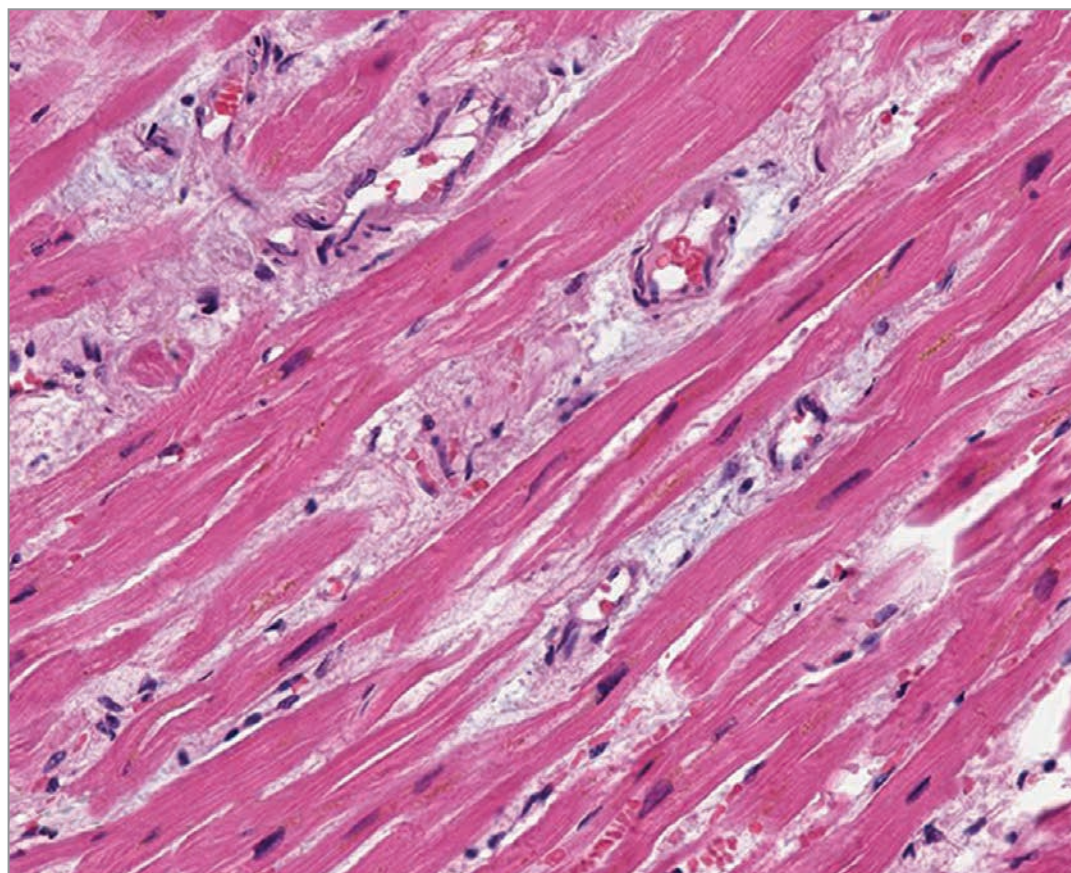


АРХИВ ПАТОЛОГИИ ARKHIV PATOLOGII



5

2020 Том 82

Основан в 1935 г.



Решения Roche для сопутствующей диагностики (CDx*) в онкологии

Прогностические тесты для выявления антигенов Her2, ALK и PD-L1:

- ✓ стандартизированы
- ✓ полностью автоматизированы
- ✓ просты в использовании
- ✓ обеспечивают быстрое время окрашивания

*CDx – Companion Diagnostics

DIA1771 Информация предназначена для медицинских работников. Roche является товарным знаком компании Рош.

ООО «Рош Диагностика Рус». 2019. 115114, Россия, Москва, ул. Летниковская д. 2 стр. 2. Тел: + 7 495 229 69 99, Факс: +7 495 229 62 64

www.rochediagnostics.ru www.roche.com

Российская академия наук

Российское общество патологоанатомов

«Архив патологии» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 6 раз в год Основан в 1935 году

«Arkhir patologii» (Archive of Pathology)

is a bimonthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1935

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index — RSCI), Scopus/EMBASE, PubMed/Medline, Index Medicus, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Архив патологии» включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

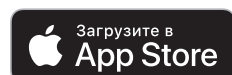
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

125284 Москва, ул. Поликарпова, д. 12
Тел.: (495) 946-0217
E-mail: arh.pat@gmail.com
Зав. редакцией И.Н. Соколова

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, Е.Л. Коган,
Корректор: О.М. Тарарина

Рис. на обложке к статье Н.А. Олейниковой и соавт. «Гетерогенность опухолеассоциированных фибробластов в колоректальном раке»



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
71406 — для индивидуальных подписчиков
71407 — для предприятий и организаций
Подписано в печать 06.10.20.
Формат 60×90 1/8. Тираж 2000 экз.
Усл. печ. л. 11. Заказ 20-Z-1362
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

АРХИВ ПАТОЛОГИИ ARKHIR PATOLOGII

Том 82

сентябрь—октябрь

5'2020

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Г.А. Франк, акад. РАН

А.Ю. Абросимов, д.м.н., проф.

Ю.Ю. Андреева, д.м.н. (отв. секретарь)

Н.М. Аничков, член-корр. РАН

В.П. Быкова, д.м.н., проф.

И.Н. Волошук, д.м.н., проф. (отв. секретарь)

О.В. Зайратьянц, д.м.н., проф.

А.А. Иванов, д.м.н., проф.

Л.В. Кактурский, член-корр. РАН (зам. главного редактора)

А.И. Карселадзе, д.м.н., проф.

А.В. Кононов, д.м.н., проф.

Ю.А. Криволапов, д.м.н., проф.

Л.В. Леонова, д.м.н.

О.В. Макарова, д.м.н., проф.

П.Г. Мальков, д.м.н., проф.

Г.Н. Маслякова, д.м.н., проф.

А.П. Милованов, д.м.н., проф.

О.Д. Мишнев, д.м.н., проф.

Е.М. Пальцева, д.м.н., проф. РАН

С.А. Повзун, д.м.н., проф.

С.Г. Раденска-Лоповок, д.м.н., проф.

М.В. Рыжова, д.м.н.

Т.А. Федорина, д.м.н., проф.

А.Л. Черняев, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ф. Брэнтон (Бетесда, США)

И.С. Дерижанова (Ростов-на-Дону)

В. Ениш (Берлин, ФРГ)

Д.Д. Зербино (Львов, Украина)

Ю.Р. Зюзя (Москва)

А. Кваас (Кельн, ФРГ)

В.Л. Коваленко (Челябинск)

А.Г. Коршунов (Гейдельберг, ФРГ)

Г.И. Лазюк (Минск, Беларусь)

К. Лапиш (Будапешт, Венгрия)

А. Лломбарт-Бош (Барселона, Испания)

Б.А. Магруппов (Ташкент, Узбекистан)

Б. Натвани (Лос-Анджелес, США)

Ю.Н. Соловьев (Москва)

В.А. Туманский (Запорожье, Украина)

Д. Хармс (Киль, ФРГ)

Н.Г. Хостиан (Ереван, Армения)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Media Sphaera Publishing Group:

46-2, Dmitrovskoe Sh., Floor 4
Moscow 127238
Phone: 7 (495) 482-4329
Fax: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Correspondence address:

Post office box 54, Media Sphaera, Moscow 127238
Advertising department:
Phone: 7 (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription department
Phone: 7 (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the Editorial Office:

12, Polikarpov St., Moscow 125284
Phone: 7 (495) 946-0217
E-mail: arh.pat@gmail.com
Managing Editor: I.N. Sokolova

ARKHIV PATOLOGII

ARCHIVE OF PATHOLOGY

Volume 82 September—October 5'2020

A BIMONTHLY SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief G.A. Frank,
Acad. of the Russian Academy of Sciences

Prof. A.Yu. Abrosimov, MD
Yu.Yu. Andreeva, MD (Executive Secretary)
N.M. Anichkov, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences
Prof. V.P. Bykova, MD
Prof. I.N. Voloshchuk, MD (Executive Secretary)
Prof. O.V. Zairatyants, MD
Prof. A.A. Ivanov, MD
L.V. Kaktursky, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences
(Deputy Editor-in-Chief)
Prof. A.I. Karseladze, MD
Prof. A.V. Kononov, MD
Prof. Yu.A. Krivolapov, MD
L.V. Leonova, MD
Prof. O.V. Makarova, MD
Prof. P.G. Malkov, MD
Prof. G.N. Maslyakova, MD
Prof. A.P. Milovanov, MD
Prof. O.D. Mishnev, MD
Prof. E.M. Paltseva, MD, Prof. of the Russian Academy of Sciences
Prof. S.A. Povzun, MD
Prof. S.G. Radenska-Lopovok, MD
M.V. Ryzhova, MD
Prof. T.A. Fedorina, MD
Prof. A.L. Chernyaev, MD

EDITORIAL REVIEW BOARD

F. Branton (Bethesda, USA)	A. Llombart-Bosch (Barcelona, Spain)
I.S. Derizhanova (Rostov-on-Don)	B.A. Magrupov (Tashkent, Uzbekistan)
V. Enisch (Berlin, FRG)	B. Nathwani (Los Angeles, USA)
D.D. Zerbino (Lvov, Ukraine)	Yu.N. Solovyev (Moscow)
Yu.R. Zyuzya (Moscow)	V.A. Tumansky (Zaporozhye, Ukraine)
A. Kvaas (Cologne, FRG)	D. Harms (Kiel, FRG)
V.L. Kovalenko (Chelyabinsk)	N.G. Khostikyan (Yerevan, Armenia)
A.G. Korshunov (Heidelberg, FRG)	
G.I. Lazyuk (Minsk, Belarus)	
K. Lapis (Budapest, Hungary)	

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. The opinion of authors may not coincide with that of the editorial board. Only the articles prepared in accordance with the instructions for authors are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. The instructions for authors and the public offer agreement can be found on website: www.mediasphera.ru. Complete or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only by written permission of the publisher (MEDIA SPHERA Publishing Group).



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Рыбакова М.Г., Карев В.Е., Кузнецова И.А.</i> Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления	5
<i>Иванова В.Ф., Сотников А.В., Мельников М.В., Карпов А.В.</i> Ультраструктурные изменения эндокарда и эндокринных кардиомиоцитов в стенке левого ушка больных с фибрилляцией предсердий	16
<i>Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Строганова А.М., Архири П.П., Антонова Е.Ю., Привезенцев С.А.</i> Забрюшинные дедифференцированные липосаркомы: полуколичественная оценка дедифференцированного компонента и прогноз	25
<i>Ботиралиева Г.К., Шарлай А.С., Роцин В.Ю., Сидоров И.В., Коновалов Д.М.</i> Рабдомиосаркомы: структурное распределение и анализ иммуногистохимического профиля	33
<i>Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Соловьева Н.А., Бабиченко И.И.</i> Иммуногистохимическое исследование экспрессии Ki-67, P53 и Notch1 в аденокарциномах предстательной железы различной степени злокачественности	42

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>Олюшина Е.М., Бяхова М.М., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Семенова А.Б., Франк Г.А.</i> Роль иммуногистохимического маркера p40 при дифференциальной диагностике аденокарциномы и плоскоклеточного неороговевающего рака легкого	50
<i>Коган Е.А., Березовский Ю.С., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Семенова Л.А., Благова О.В., Жарков Н.В.</i> Лимфоцитарный миокардит у пациентов с COVID-19 (4 аутопсийных наблюдения)	57
<i>Коган Е.А., Салтыков Б.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Атанов П.В.</i> Микроскопический полиангиит	63
<i>Инешина А.Д., Савченко С.В., Бгатова Н.П., Солуянов М.Ю., Нимаев В.В.</i> Морфология соединительнотканного матрикса и лимфатического русла наружных половых органов при первичной массивной локализованной лимфедеме	67

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Сальков В.Н., Худоерков Р.М.</i> Изменение содержания железа в структурах головного мозга при старении и ассоциированных с ним нейродегенеративных заболеваниях	73
---	----

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

<i>Логинов В.А.</i> Алексей Иванович Полунин (1820—1888). К 200-летию со дня рождения	79
<i>Хмельницкая Н.М., Чирский В.С., Деев Р.В.</i> Олег Константинович Хмельницкий (1920—2004) К 100-летию со дня рождения	84

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>Rybakova M.G., Karev V.E., Kuznetsova I.A.</i> Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions	5
<i>Ivanova V.F., Sotnikov A.V., Melnikov M.V., Karpov A.V.</i> Ultrastructural changes in the endocardium and endocrine cardiomyocytes in the wall of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation	16
<i>Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Nered S.N., Stilidi I.S., Stroganova A.M., Arkhira P.P., Antonova E.Yu., Privezentsev S.A.</i> Retroperitoneal dedifferentiated liposarcomas: semi-quantitative assessment of the dedifferentiated component and prognosis	25
<i>Botiraliyeva G.K., Sharlai A.S., Roshchin V.Yu., Sidorov I.V., Konovalov D.M.</i> Rhabdomyosarcomas: structural distribution and analysis of an immunohistochemical profile	33
<i>Kudryavtsev G.Yu., Kudryavtseva L.V., Mikhaleva L.M., Solovieva N.A., Babichenko I.I.</i> Immunohistochemical study of Ki-67, p53 and Notch1 expressions in prostate cancer of different grades	42

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

<i>Olyushina E.M., Byakhova M.M., Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu., Semenova A.B., Frank G.A.</i> The role of the immunohistochemical marker p40 in the differential diagnosis of adenocarcinoma and nonkeratinizing squamous cell cancer of the lung	50
<i>Kogan E.A., Berezovsky Yu.S., Kukleva A.D., Kurilina E.V., Semenova L.A., Blagova O.V., Zharkov N.V.</i> Lymphocytic myocarditis in patients with COVID-19 (4 autopsy cases)	57
<i>Kogan E.A., Saltykov B.B., Radenska-Lopovok S.G., Atanov P.V.</i> Microscopic polyangiitis	63
<i>Ineshina A.D., Savchenko S.V., Bgatova N.P., Soluyanov M.Yu., Nimaev V.V.</i> The morphology of the connective tissue matrix and lymphatic bed of the external genitalia in primary massive localized lymphedema	67

REVIEW OF LITERATURE

<i>Salkov V.N., Khudoyerkov R.M.</i> Changes in iron content in brain structures during aging and associated neurodegenerative diseases	73
--	----

HISTORY OF MEDICINE

<i>Loginov V.A.</i> Alexey Ivanovich Polunin (1820-1888). On the occasion of the 200 th birth anniversary	79
<i>Khmelnitskaya N.M., Chirsky V.S., Deev R.V.</i> Oleg Konstantinovich Khmelnitsky (1920-2004). On the occasion of the 100 th birth anniversary	84

Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления

© М.Г. РЫБАКОВА¹, В.Е. КАРЕВ², И.А. КУЗНЕЦОВА¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

К настоящему времени появились описательные результаты клинко-морфологического изучения проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19, преимущественно в легких. Однако и в других органах, в первую очередь в сердечно-сосудистой системе, возникают значительные структурные изменения, приводящие к полиорганной недостаточности и способствующие наступлению летального исхода.

Цель исследования — анализ танатогенетического значения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в разных возрастных и гендерных группах и описание ее основных патоморфологических проявлений в различных органах.

Материал и методы. Выполнен комплексный анализ 700 аутопсий при новой коронавирусной инфекции COVID-19, включающий изучение макроскопических изменений, отраженных в протоколах патолого-анатомических вскрытий и судебно-медицинских актах, а также микроскопических изменений, выявленных при гистологическом исследовании органов. В части наблюдений использовали иммуногистохимический метод с применением мышиных или кроличьих антител к CD34, CD68, EMA, Ki67, Caspase-3 и VEGF.

Результаты. В 43% случаев новая коронавирусная инфекция COVID-19 являлась единственной первоначальной причиной смерти. Ведущими танатогенетическими механизмами при COVID-19 стали острая дыхательная и легочно-сердечная недостаточность, полиорганная дисфункция. Наиболее частыми заболеваниями у больных с COVID-19 были сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет и ожирение. Максимально выраженные изменения при COVID-19 определялись в легких с преобладанием множественного тотального двустороннего поражения нижних долей легких, что проявлялось вирусиндуцированными изменениями паренхимы и стромы, а также нарушениями микроциркуляции. В паренхиматозных органах доминировали острые дисциркуляторные и ишемические изменения на фоне вирусного поражения ткани.

Заключение. В различных органах у умерших от новой коронавирусной инфекции COVID-19 изменения стереотипны и включают проявления вирусиндуцированного действия и системной воспалительной реакции с альтерацией преимущественно сосудов микроциркуляторного русла, что приводит к развитию гемокоагулопатических расстройств и, соответственно, к тотальной гипоксии.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, патологическая анатомия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рыбакова М.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-8404-1859>

Карев В.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

Кузнецова И.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4368-7810>; e-mail: iak1970@rambler.ru

Автор, ответственный за переписку: Кузнецова И.А. — e-mail: iak1970@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Рыбакова М.Г., Карев В.Е., Кузнецова И.А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления. *Архив патологии*. 2020;82(5):5–15. <https://doi.org/10.17116/patol2020820515>

Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions

© M.G. RYBAKOVA¹, V.E. KAREV², I.A. KUZNETSOVA¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

To date, descriptive results of a clinical and morphological study of novel coronavirus COVID-19 infection, mainly of the lungs, have appeared. However, in other organs, primarily in the cardiovascular system, there are substantial structural changes that lead to multiple organ dysfunction and contribute to death.

Objective. To analyze the thanatogenetic significance of novel coronavirus COVID-19 infection in different age and gender groups and to describe the main morphopathological manifestations in various organs.

Material and methods. The investigators carried out a comprehensive analysis of 700 autopsies of people disease from the novel coronavirus COVID-19 infection, which included an examination of gross changes reflected in the autopsy protocols and forensic medical examination reports, as well as that of microscopic changes detected during histological examination of organs. Immunohistochemistry (IHC) using mouse or rabbit antibodies to CD34, CD68, EMA, Ki67, caspase-3, and VEGF was employed in some observations.

Results. The novel coronavirus COVID-19 infection was the primary cause of death. Acute respiratory and pulmonary heart failure and multiple organ dysfunction became the leading thanatogenetic mechanisms in COVID-19. Cardiovascular disease, diabetes

mellitus, and obesity were the most common diseases in patients with COVID-19. The most pronounced lung changes in COVID-19 were determined with a predominance of multiple total bilateral lesions of the lower lobes of the lungs, which was manifested by virus-induced changes in the parenchyma and stroma, as well as by microcirculation disorders. Acute dyscirculatory and ischemic changes in the parenchymal organs dominated in tissue damage caused by the virus.

Conclusion. The changes in different organs of those who have died from the new coronavirus COVID-19 infection are stereotyped and include the manifestations of virus-induced action and a systemic inflammatory response with mainly microvasculature alteration, which leads to the development of coagulopathies and, accordingly, to total hypoxia.

Keywords: novel coronavirus COVID-19 infection, anatomical pathology.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Rybakova M.G. — <https://orcid.org/0000-0002-8404-1859>

Karev V.E. — <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

Kuznetsova I.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4368-7810>; e-mail: iak1970@rambler.ru

Corresponding author: Kuznetsova I.A. — e-mail: iak1970@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Rybakova MG, Karev VE, Kuznetsova IA. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(5):5–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol2020820515>

К моменту публикации статьи будет накоплено большое количество информационного материала, касающегося характеристики вируса SARS-CoV-2 и особенностей течения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Несмотря на молниеносное распространение заболевания в мире, в настоящее время появились описательные результаты клинко-морфологического изучения проявлений этой инфекции [1–3]. Неизменным остается утверждение, что основной причиной смерти у инфицированных COVID-19 является острый респираторный дистресс-синдром [4–6]. Однако и в других органах, в первую очередь в органах сердечно-сосудистой системы, возникают значительные структурные изменения, приводящие к полиорганной недостаточности и способствующие наступлению летального исхода. Определены факторы риска неблагоприятного исхода заболевания, которые включают возраст (старше 65 лет), наличие у пациентов сахарного диабета, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких и хронической болезни почек [1, 7, 8].

Установлена особенность тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19: активация путей свертывания крови с потенциальным развитием ДВС-синдрома. Это связано с повреждением, дисфункцией и гибелью эндотелиальных клеток, что приводит к обнажению тромбогенной базальной мембраны и запускает каскадные процессы в системе свертывания крови. Предиктором неблагоприятного исхода является высокий уровень продуктов распада фибрина (D-димеров) [9].

Цель исследования — на основании анализа большой выборки определить танатогенетическое значение новой коронавирусной инфекции COVID-19 в разных возрастных и гендерных группах и охарактеризовать ее основные патоморфологические проявления.

Материал и методы

Выполнен комплексный анализ 700 аутопсийных наблюдений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, включающий изучение макроскопических изменений, отраженных в протоколах патолого-анатомических вскрытий и актах судебно-медицинского исследования трупов, и микроскопических изменений, выявленных при гистологическом исследовании. Группу изучения фор-

мировали методом сплошной выборки. Критерием включения в анализируемую группу явилось посмертное выделение РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции из аутопсийного материала. В части наблюдений выполняли иммуногистохимические исследования с использованием мышиных или кроличьих антител к CD34, CD68, EMA, Ki67, caspase-3 и VEGF.

Результаты

В Санкт-Петербурге комиссия по летальным исходам от инфекционных заболеваний за март–апрель 2020 г. проанализировала более 700 аутопсийных наблюдений, и это, к сожалению, не конец. Для анализа были представлены протоколы патолого-анатомических исследований с окончательным диагнозом и гистологические препараты трахеи, легких, сердца, печени, почки, поджелудочной железы, селезенки, режы — головного мозга, окрашенные гематоксилином и эозином. Оценивали и описывали изменения во всех органах; все случаи смерти больных, инфицированных COVID-19, подразделяли на следующие категории [10] (**рис. 1**):

1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 выбрана в качестве первоначальной причины смерти.
2. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 выбрана в качестве прочей причины смерти, в том числе когда COVID-19 имеет существенное значение в развитии основного заболевания и его смертельных осложнений.
3. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 выбрана в качестве танатогенетически незначимой сопутствующей патологии с минимальными морфологическими проявлениями или вовсе без них.

В 43% случаев новая коронавирусная инфекция COVID-19 являлась единственной первоначальной причиной смерти, а в 57% наблюдений она имела существенное значение в танатогенезе (22% — первое основное заболевание, 35% — второе основное заболевание).

По данным макроскопического описания и сформулированного патолого-анатомического диагноза оценивали локализацию и объем поражения легких. Были выделены следующие паттерны:

- периферические и субплевральные очаги (70–73%);
- перибронховаскулярное поражение (15–20%);

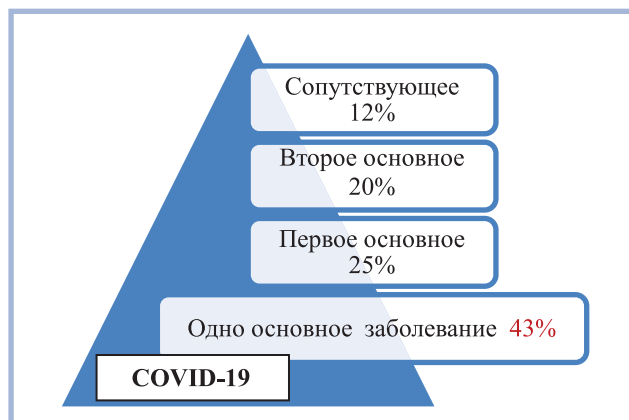


Рис. 1. Танатогенетическая значимость новой коронавирусной инфекции COVID-19 по результатам анализа 700 аутопсийных наблюдений.

Fig. 1. Thanatogenetic significance of the novel coronavirus COVID-19 infection according to the analysis of 700 autopsy cases.

- множественное, тотальное поражение (70—85%);
- двустороннее поражение (80%);
- преобладание поражения нижних долей (77—78%).

Анализ 700 летальных исходов от COVID-19 в Санкт-Петербурге за март — апрель показал, что соотношение мужчин и женщин достоверно различается в возрастных группах. Возраст умерших мужчин — от 28 до 92 лет (средний возраст — 68,8 года), возраст женщин — от 22 до 101 года (средний возраст — 76,3 года) (**рис. 2**).

Непосредственными причинами смерти больных с COVID-19 явились острая дыхательная недостаточность, легочно-сердечная недостаточность, ТЭЛА, отек головно-

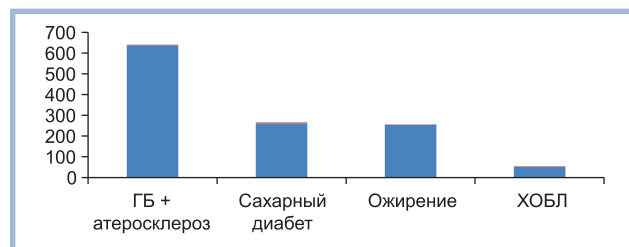


Рис. 3. Наиболее частые коморбидные заболевания у умерших с COVID-19; абсолютные значения.

Fig. 3. The most common comorbidities in deceased COVID-19 patients (absolute values).

го мозга, инфекционно-токсический шок и полиорганная недостаточность.

При анализе нозологических форм, которыми страдали умершие с COVID-19, показано, что наиболее частыми заболеваниями у них были сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, ожирение со значительным преобладанием хронической патологии сердечно-сосудистой системы (**рис. 3**).

По результатам аутопсии максимально выраженные изменения различной давности и степени выраженности обнаружены в легких. Вторым по степени тяжести изменений органом-мишенью явилось сердце, повреждение которого в ряде случаев преобладало и являлось непосредственной причиной смерти.

Макроскопически легкие были увеличены в размере, безвоздушны (тонут в воде при погружении), диффузно уплотнены, на разрезе темно-красного цвета с буроватым оттенком и стекающей с поверхности разреза розовой жидкостью. В большей степени макроскопическая картина легкого зависела от давности заболевания, которая определя-

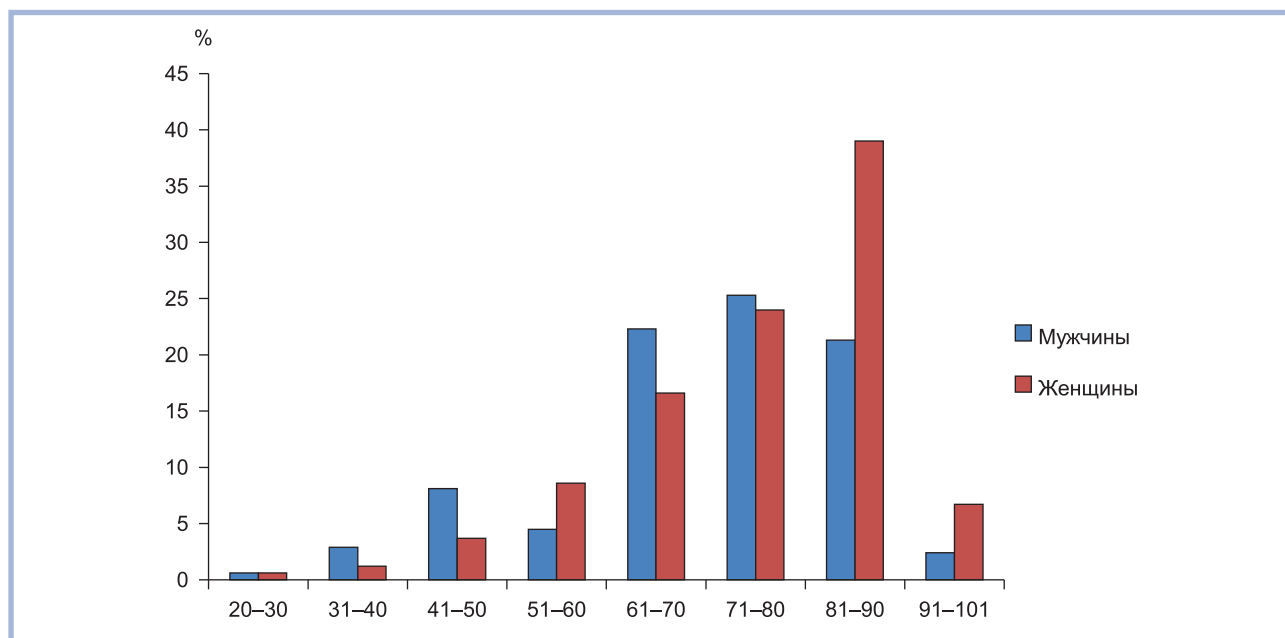


Рис. 2. Распределение умерших больных с COVID-19 по полу и возрасту.

Fig. 2. Distribution of deceased COVID-19 patients by sex and age.

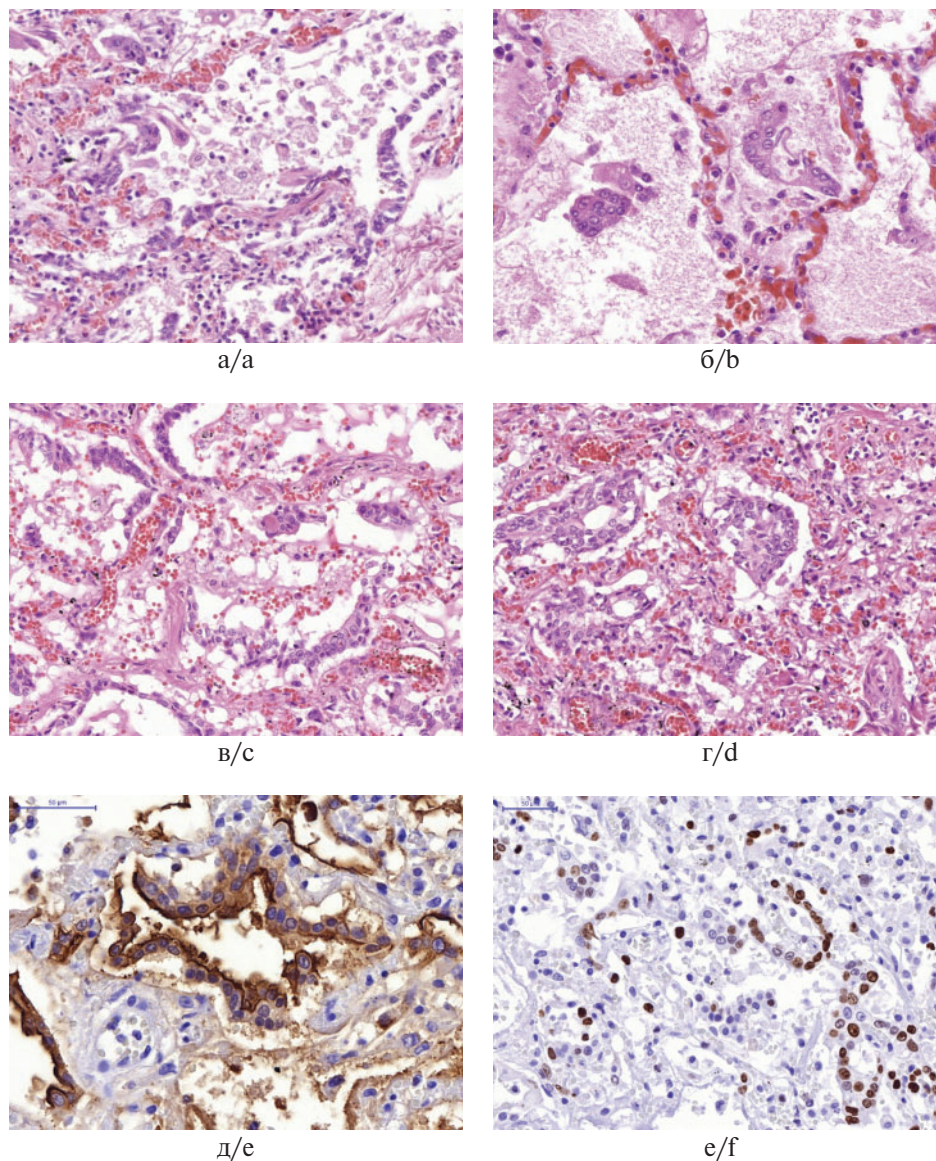


Рис. 4. Вирусиндуцированные изменения легких, вызванные SARS-CoV-2, и реактивные пролиферативные изменения эпителия у пациента, умершего от новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Здесь и на рис. 5 и 6: описание в тексте. а–г — окраска гематоксилином и эозином; д, е — ИГХ (DAB): д — EMA, е — Ki-67, $\times 400$.

Fig. 4. Virus-induced lung changes caused by SARS-CoV-2 and reactive epithelial proliferative changes in a patient who died from the novel coronavirus COVID-19 infection.

a-d — H&E staining; e, f — IHC (DAB): e — EMA; f — Ki-67, $\times 400$.

ла консистенцию и вид на разрезе. Встречались ателектазы и очаги свежих кровоизлияний различных размеров. В части случаев выявлены тромбы и тромбоэмболы в сосудах легких. Имелись определенные сложности при решении вопроса, тромб это или тромбоэмбол, а также каков возможный источник тромбоэмболии. Чаше всего в макрокопическом описании отмечаются тромбы вен клетчатки малого таза и бедренных вен. Если источник тромбоэмболов в легочной артерии не указывался, то приходилось считать, что это первичные тромбы разных отделов легочной артерии.

Присоединение бактериальной или микотической инфекции к вирусному компоненту проявлялось преимуще-

ственно гнойно-некротическими изменениями в части наблюдений с поражением прилежащей плевры. Отмечено, что правая нижняя доля вовлекалась в патологический процесс несколько чаще, чем левая нижняя доля. При наличии микст-инфекции преобладала двусторонняя тотальная пневмония. Посмертными бактериологическими исследованиями показана доминирующая роль *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* в этиологии бактериального компонента в наблюдениях вирусно-бактериальной микст-инфекции.

В трахее макрокопически отмечаются полнокровие, отек, наложения фибрина на поверхности и геморрагии.

Эти изменения выявляли постоянно у всех умерших как при патолого-анатомическом, так и при судебно-медицинском исследовании. При микроскопическом исследовании в 90% наблюдений диагностировали трахеит различной степени выраженности — от катарально-геморрагического до фибринозно-некротического и, как правило, всегда десквамативный. В этих наблюдениях повреждение эпителиальной выстилки трахеи сопровождается избыточным слизеобразованием в подслизистых железах с их выраженным расширением.

В легких структурные изменения достаточно однотипны и включают:

- вирусиндуцированные изменения эпителиальных клеток;
- закономерные стадийные изменения стромы (разные фазы диффузного альвеолярного повреждения);
- проявления местного клеточного иммунного ответа;
- патологические изменения кровеносных сосудов микроциркуляторного русла.

Во всех наблюдениях у умерших пациентов наблюдаются типичные вирусиндуцированные изменения эпителиальных клеток респираторного тракта, включая клетки эпителиальной выстилки трахеи, бронхов, бронхиол и альвеол. Эпителиальные клетки подвергались светлоклеточной трансформации с неравномерной просветленностью ядер эпителиальных клеток, со значительным увеличением размеров ядер и цитоплазмы (рис. 4, а), отмечается десквамация отдельных клеток и целых пластов эпителия с сохранением их структуры, о чем свидетельствует отчетливая апикальная экспрессия ЕМА (рис. 4, в, д), а в части наблюдений — формирование многоядерных симпластов, расположенных в просветах альвеол (рис. 4, б). Наиболее ранним изменениям подвергались бронхи, бронхиолы и прилежащие к ним отделы легочной ткани. В последующем в этих отделах легких в просветах альвеол наиболее рано формировались своеобразные светлоклеточные пролифераты, заполняющие собой просветы альвеол (рис. 4, г).

Анализ микроскопических изменений показал наличие проявлений диффузного альвеолярного повреждения у большинства умерших пациентов. Характер и выраженность таких изменений, как проявления глубоких расстройств гемоциркуляции в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла легких и выраженных нарушений аэрогематического барьера, а также реактивных изменений стромы на повреждение имели существенные отличия и иллюстрировались развитием разных фаз диффузного альвеолярного повреждения в зависимости от длительности патологического процесса, а возможно, и от использования инвазивных методов протезирования витальных функций (в частности, при применении жестких параметров искусственной вентиляции легких). Следует отметить, что у части пациентов морфологические проявления диффузного альвеолярного повреждения в разных отделах легких иллюстрировали одновременное наличие разных его фаз, когда острые экссудативные изменения в виде выпадения рыхлого фибрина в просвет альвеол и формирование гиалиновых мембран могли сочетаться с более поздними, проявляющимися текущей организацией и коллагенизацией фибрина в просветах альвеол, плоскоклеточной метаплазией, коллагенизацией и фиброзом межальвеолярных перегородок. Такая особенность может свидетельствовать о прогрессирующем характере вирусного поражения, которое влечет за собой соответствующие реактивные изменения стромы.

Во всех наблюдениях имелась экссудативная клеточная реакция, проявляющаяся скудной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами полнокровных и отечных межальвеолярных перегородок с появлением их в небольшом количестве в просвете альвеол, заполненных разной степени интенсивности окрашивания эозином отечной жидкостью и рыхлым фибрином на ранних стадиях патологического процесса, с последующей скудной инфильтрацией стенок бронхов и бронхиол, межальвеолярных перегородок лимфоцитами с формированием скудных периваскулярных инфильтратов. В более поздний период в отсутствие бактериального компонента и катастрофических расстройств кровообращения сохраняющийся лимфоцитарный характер инфильтрации трансформировался в лимфогистиоцитарный, зачастую с преобладанием макрофагов и фибробластов.

Иллюстрацией неспецифического типового характера проявлений диффузного альвеолярного повреждения являются наблюдения очаговых вирусных поражений легких с характерной трансформацией клеток эпителиальной выстилки бронхов, бронхиол и альвеол без выраженных экссудативных проявлений. В таких наблюдениях наиболее часто смерть пациентов была обусловлена иными причинами. Однако в большинстве случаев вирусная трансформация эпителиальных клеток сочеталась с проявлениями диффузного альвеолярного повреждения, а в ранней фазе она могла быть выражена минимально (рис. 5, б) или отсутствовать вовсе с преобладанием острых расстройств микроциркуляции, выпадением фибрина в просветы альвеол и формированием гиалиновых мембран (рис. 5, а).

Во всех наблюдениях в легких имелись морфологические проявления острых расстройств кровообращения, преимущественно в виде острого полнокровия, стаза и кровоизлияний. В части наблюдений, особенно у пациентов с сочетанными хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с клиническими и морфологическими проявлениями хронической сердечной недостаточности и сахарным диабетом, были морфологические признаки тромбозмболии ветвей легочной артерии, которая имела массивный или сегментарный характер и в некоторых случаях приводила к развитию инфарктов легких и являлась причиной смерти. Наиболее частый источник тромбозмболии легочной артерии в таких наблюдениях — застойные тромбы вен малого таза (рис. 6, а). Вместе с тем в отдельных наблюдениях на момент смерти имелся тромбоз сосудов микроциркуляторного русла, не носящий эмболического характера (рис. 6, б).

Вероятной причиной развития расстройств гемоциркуляции вследствие патологического тромбообразования являются преимущественно альтеративные изменения клеток эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов с реализацией их гибели наряду с клетками воспалительного экссудата посредством апоптоза, документированного запуском каспазного каскада и экспрессией ими caspase-3 (рис. 6, в). Повреждение и гибель эндотелиальных клеток и клеток воспалительного экссудата закономерно сопровождаются активацией макрофагального звена местного клеточного иммунного ответа (рис. 6, д), местным цитокиновым взрывом с выраженной экспрессией клетками паренхимы и стромы ростовых факторов (рис. 6, г), в частности васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), стимулирующего неоангиогенез с формированием патологической васкуляризации и образованием удлинённых ка-

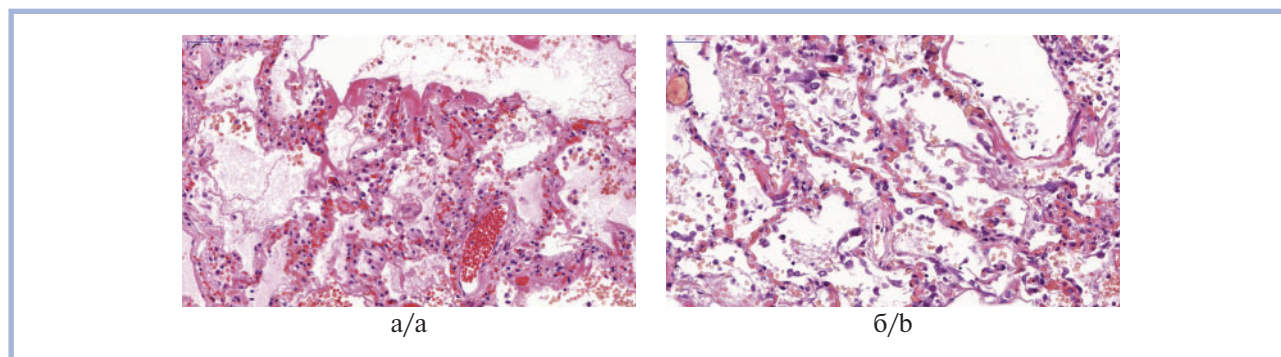


Рис. 5. Слабовыраженные вирусиндуцированные изменения легких, проявления острой фазы диффузного альвеолярного повреждения у пациента, умершего от новой коронавирусной инфекции COVID-19.

а, б — окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 5. Slight virus-induced lung changes; manifestations of the acute phase of diffuse alveolar damage in a patient who died from the novel coronavirus COVID-19 infection.

а, б — H&E staining, $\times 100$.

пилляров разного калибра (рис. 6, е) и последующим пневмофиброзом (рис. 6, ж).

Тромбоэмболические поражения легких, сопровождающиеся выраженной экссудативной клеточной реакцией и формированием распространенных экссудативных (гнойных) эндо- и панваскулитов, в первую очередь требуют исключения катетерассоциированных поражений центральных вен в условиях зачастую длительного оказываемого реанимационного пособия. Следует отметить, что тромбоэмболические осложнения наблюдались на разных фазах развития заболевания.

Анализ макроскопических и микроскопических изменений свидетельствует о преимущественно очаговом характере пневмонии и бронхогенном ее генезе с тенденцией к укрупнению пневмонических очагов и их слиянию по мере прогрессирования пневмонии (рис. 6, з). Об этом свидетельствуют наиболее ранние (и наиболее тяжелые) вирусиндуцированные изменения респираторного эпителия, наиболее ранние и более тяжелые реактивные изменения стромы, а также наиболее рано формирующиеся в перибронхиальных отделах проявления текущей организации с исходом в пневмофиброз. Исключение составляют случаи стремительно прогрессирующего или одномоментного поражения больших массивов легочной ткани развитием мультилобарной пневмонии с субтотальным или тотальным поражением всех долей легких. В таких наблюдениях были наиболее выражены вирусиндуцированные изменения эпителия, заполняющего просветы альвеол, при умеренно или слабо выраженных проявлениях диффузного альвеолярного повреждения.

Определенные сложности возникли при анализе гистологических препаратов миокарда. Кроме стереотипных изменений, встречающихся практически в каждом случае, обусловленных сердечно-сосудистыми заболеваниями, имелись и изменения, неоднозначно трактуемые патологоанатомами.

В кардиомиоцитах определялись различной степени выраженности полиморфные альтеративные изменения. Как правило, в гипертрофированных мышечных волокнах выявлялись контрактуры, фрагментация, диссоциация и волнообразная деформация, встречались участки миоцитолитизиса с утратой мышечными волокнами попе-

речной исчерченности. Имелись группы некротизированных кардиомиоцитов без перифокальной клеточной реакции. Ядра части кардиомиоцитов имели округлую или овальную форму, были вакуолизированными, пузырчатыми, светлыми с подчеркнутыми интенсивно базофильными ядрышками. В некоторых кардиомиоцитах наблюдалась экструзия ядер. Большинство паренхиматозных клеток были с зернистой дистрофией, в цитоплазме части из них обнаруживались слабобазофильные пылевидные включения. Определялся внутриклеточный и межмышечный отек, особенно выраженный периваскулярно. В части случаев отмечалась базофилия стромы. Встречались участки фиброгенной стромы со слабоувеличенными ядрами с интенсивно базофильными ядрышками.

Максимально выраженные изменения выявлялись в сосудах микроциркуляторного русла, в которых постоянно обнаруживались выраженные полнокровие, эритроцитарные стазы, эритроцитарные и фибриновые тромбы. Отмечались многочисленные мелкие эритроцитарные экстравазаты, а в единичных наблюдениях — очаговые свежие кровоизлияния, расположенные в ишемизированных участках некоронарогенной природы. Эндотелий сосудов был набухший, местами располагался в виде частоты, определялись участки денудации внутренней оболочки. В интрамиокардиальных сосудах имелись проявления альтерации различной степени выраженности с очагами фибриноидного набухания и фибриноидного некроза и образованием локальных выпячиваний в просвет сосуда, встречались мелкоочаговые кровоизлияния, местами эндотелий был слущен в просвет сосуда. Часть сосудов имела признаки дистонии (рис. 7, а). Гладкомышечные клетки характеризовались проявлениями умеренной локальной гипертрофии.

Преимущественно в периваскулярной соединительной ткани наблюдалась слабовыраженная лимфоцитарная инфильтрация с примесью макрофагов. По ходу мышечных волокон чаще всего располагались немногочисленные лимфоциты, единичные из которых — с признаками кардиотропности. Также вокруг сосудов встречались укрупненные клетки с овальным или округлым ядром и отчетливыми ядрышками (рис. 7, б, в).

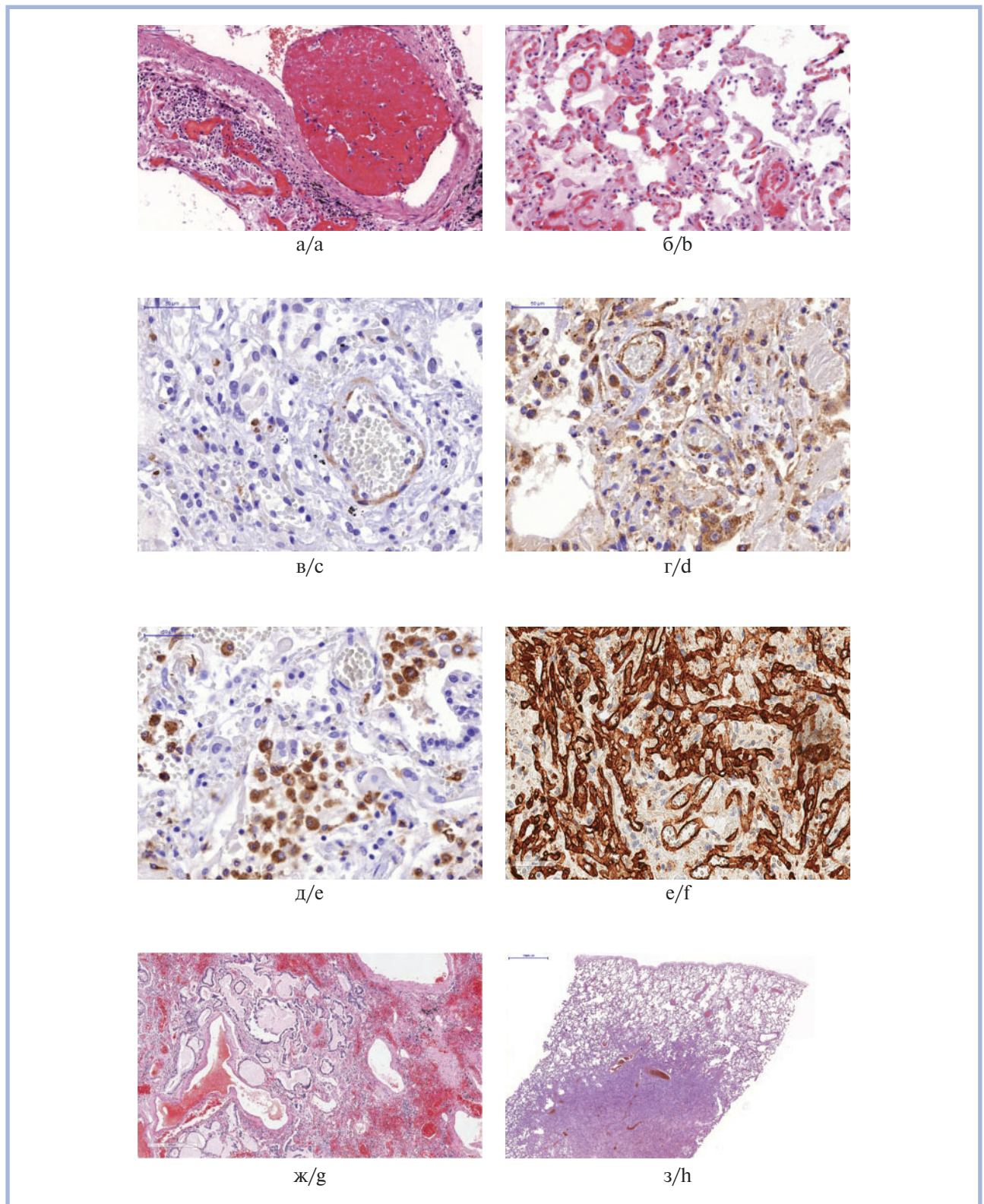


Рис. 6. Патологические изменения легких у пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции COVID-19 в поздние сроки (47 сут).

а, б, ж — $\times 200$; в—е — $\times 400$; з — $\times 50$. а, б, ж, з — окраска гематоксилином и эозином; в—д — ИГХ (DAB): в — caspase-3; г — VEGF; д — CD68; е — CD34.

Fig. 6. Lung pathological changes in patients who died from the novel coronavirus COVID-19 infection at a later date (on days 47).

а, b, g — $\times 200$; c-f — $\times 400$; h — $\times 50$; а, b, g, h — H&E staining; c-e — IHC (DAB): c — caspase-3; d — VEGF; e — CD68; f — CD34.

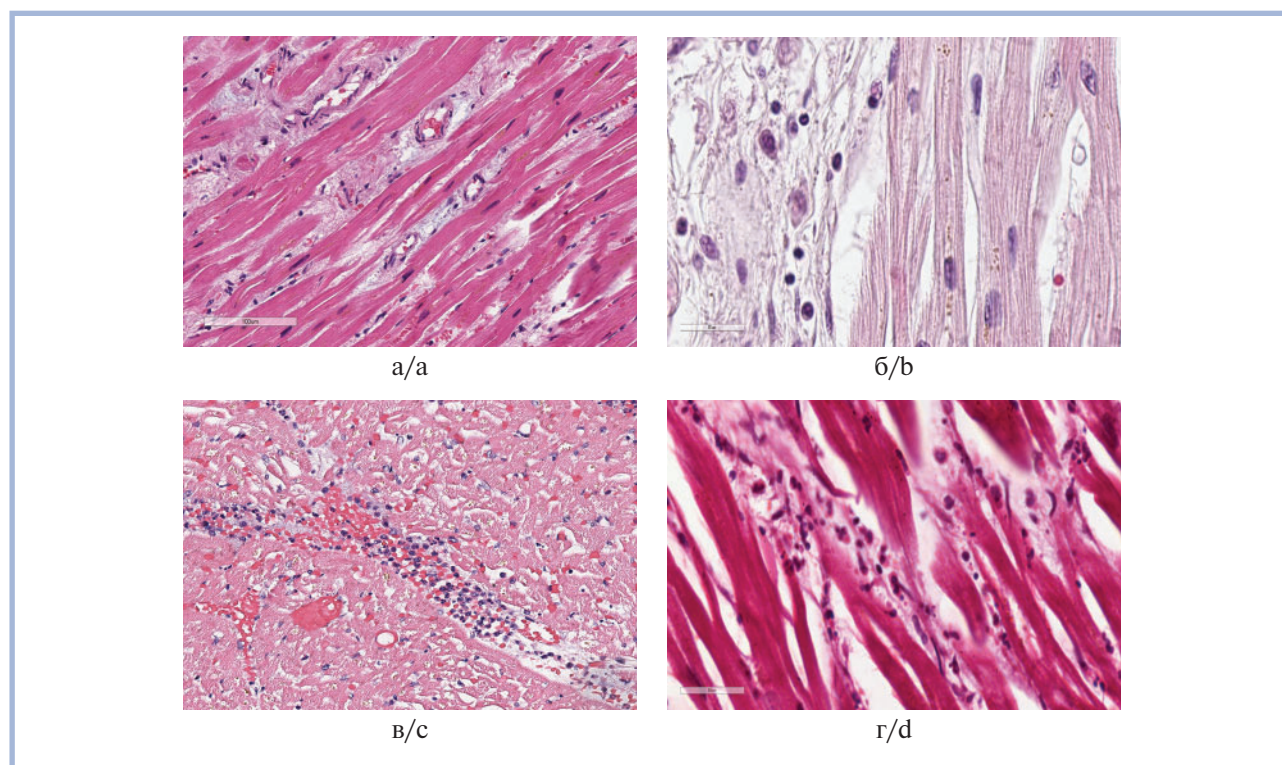


Рис. 7. Патологические изменения миокарда у пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции COVID-19.
а, в — $\times 200$; б, г — $\times 400$, а—г — окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 7. Myocardial pathological changes in patients who died from the novel coronavirus COVID-19 infection.
а, в — $\times 200$; б, г — $\times 400$, а-д — H&E staining.

В части наблюдений выявлены некрозы миокарда различных размеров, местами сливающиеся, с интенсивной нейтрофильной инфильтрацией, в ряде случаев с лимфоцитарной инфильтрацией, что зачастую затрудняло диагностику инфаркта I либо II типа (рис. 7, г).

В эпикарде определялась скудная равномерная диффузная лимфомакрофагальная инфильтрация.

Нервные волокна характеризовались отеком и дистрофическими изменениями. Эндокард местами с признаками глубокой дезорганизации.

Таким образом, изменения в миокарде были неспецифичными. Доминируют острые дисциркуляторные нарушения (преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла) с развитием эндотелиальной дисфункции, особенно при сахарном диабете, который на момент смерти был декомпенсированным, что в совокупности с прогрессирующей гипоксией, обусловленной дыхательной недостаточностью, способна приводить к мозаичным повреждениям различной степени выраженности в мышечных клетках и, соответственно, вызывать электрическую нестабильность сердца. Увеличенные клетки в строме миокарда, возможно, являются тканевыми макрофагами с проявлениями вирусной трансформации, так как в литературе указывается и на прямое цитотоксическое повреждение кардиомиоцитов, связанное с воздействием вируса на ACE-2 [11].

В почках в большинстве случаев наблюдались выраженные ишемические изменения, обусловленные нарушениями в микроциркуляторном русле. Это стазы, сладжи, эритроцитарные и фибриновые тромбы (рис. 8, а, б), чаще всего они регистрировались в мозговом слое. Также

выявлялись различной величины диапедезные кровоизлияния, в том числе в клубочках, где обнаруживались характерные для системной воспалительной реакции пролиферация мезангиальных клеток, утолщение базальной мембраны, в ряде случаев — фибриноидный некроз стенок капилляров клубочков. В эпителии извитых канальцев, чаще прямых, отмечалась зернистая, гиалиново-капельная дистрофия и как крайняя степень выраженности — некроз. Эти изменения сопровождались почечной недостаточностью, которая часто корректировалась гемодиализом. В подобных случаях в почках наблюдались регенераторные процессы в канальцевой системе, выраженная лимфоидная инфильтрация.

Изменения в печени были неоднозначны. С наибольшим постоянством наблюдались резко выраженное полнокровие, стазы, сладжи, тромбы в мелких сосудах и разной степени выраженности повреждения гепатоцитов, по всей видимости в большей степени выражающие интоксикацию, гипоксию, действие лекарственных препаратов, особенно в тех случаях, когда применялся препарат калетра, и заболевания, на фоне которых развилась инфекция, — это и зернистая, и жировая дистрофия вплоть до крупнокапельной. Хотя следует отметить, что и при судебно-медицинских исследованиях также встречаются подобные стереотипные изменения.

В поджелудочной железе, как и во многих других органах, в первую очередь и достаточно постоянно наблюдались сосудистые расстройства вплоть до образования тромбов в сосудах разного калибра, выраженный отек междольковой соединительной ткани и мелкие очаги некрозов как

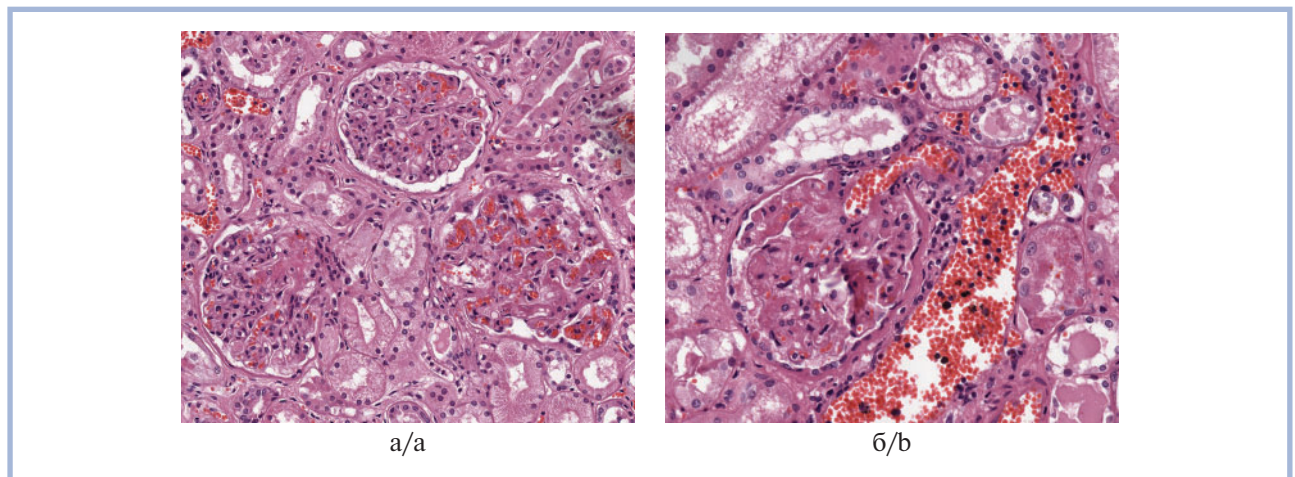


Рис. 8. Патологические изменения почек у пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции COVID-19. а — $\times 200$; б — $\times 400$; а, б — окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 8. Kidney pathological changes in patients who died from the novel coronavirus COVID-19 infection. а — $\times 200$; б — $\times 400$; а, б — H&E staining.

в островках, так и в экзокринной части железы. При обзорном микроскопическом исследовании не выявлено ярких структурных изменений, которые бы объясняли высокую гипергликемию у больных, не страдавших ранее сахарным диабетом. Преимущественно у умерших был зарегистрирован сахарный диабет 2-го типа, и только у 0,5% умерших — диабет 1-го типа.

Для головного мозга характерны изменения в оболочках и ткани. Как правило, это сосудистые расширения пространства на фоне васкулитов и тромбов, мелкие диффузные участки разрежения нейроглии. В оболочках — выраженный отек и полнокровие сосудов.

Обсуждение

Факторы риска для COVID-19 (пожилой возраст, ожирение, артериальная гипертензия и сахарный диабет) характеризуются уже исходно существующей сосудистой дисфункцией с измененными морфофункциональными свойствами эндотелиальных клеток. Возможно поэтому их состояние имеет важное значение для репликации и распространения вируса. Что еще делает уязвимыми эндотелиальные клетки? Это прежде всего признаки цитокинового всплеска, бури, шторма, вызывающих системную воспалительную реакцию. Об этом свидетельствуют высокие показатели биологических маркеров. Так, например, в клиниках, где определяют прокальцитонин у COVID-19-инфицированных пациентов, уровень его содержания в крови был значительно повышен, так же как и уровень С-реактивного белка в крови, достигающий 280—320 мг/л. Закономерно, что наиболее высокие значения этих показателей наблюдались у больных с присоединением бактериального компонента пневмонии.

Массовая гибель клеток воспалительного экссудата в ткани пораженного легкого путем апоптоза, документированного активацией каспазного каскада (и экспрессией клетками экссудата caspase-3), может являться источником высвобожденных биологически активных веществ, усугубляющих местный цитокиновый шторм. Высокий уровень провоспалительных цитокинов в крови усиливает деструк-

тивный процесс в эндотелии, реализуемый путем апоптоза, а возможно, и другими механизмами клеточной гибели, в частности посредством пироптоза [12, 13], приводя к воспалению, вазодилатации и увеличению проницаемости базальных мембран. Этому также содействует способность SARS-CoV-2 связываться с рецепторами ACE2 [14—17], которые ухудшают его активность путем подавления или выпадения (shedding). Снижение активности ACE2 косвенно активирует калликреин-брадикининовую систему, тем самым увеличивая проницаемость сосудов.

Из-за усиленного тромбообразования в капиллярах, наблюдаемого при COVID-19, приводящего к развитию тканевой гипоксии, увеличиваются гиперплазия эндотелиальных клеток и ангиогенез. На поздних стадиях заболевания наблюдается искаженная васкуляризация, появляются удлиненные капилляры с разным калибром, демонстрирующие глубокую перестройку ангиоархитектоники со значительным снижением функции.

Выраженные цитопатические и цитопротеративные свойства SARS-CoV-2 и отсутствие массивной гибели паренхиматозных клеток посредством некроза и апоптоза, возможно, являются причиной необычно длительной персистенции вируса в эпителиальных клетках пораженного легкого и длительной инфицированности пациентов с прогрессирующим поражением легочной ткани при COVID-19 (так же на нашем материале), сопровождающимся очередным всплеском местного клеточного иммунного ответа, замыкающего порочный круг патологических процессов. Имелись наблюдения посмертного обнаружения вируса SARS CoV-2 через 30 суток от начала заболевания.

Заключение

Таким образом, при исследовании различных органов умерших от новой коронавирусной инфекции выявляется определенная системность и стереотипность поражений, заключающихся в диффузном вовлечении в патологический процесс в большей степени сосудов различного калибра и микроциркуляторного русла и развитии гемо-

коагулопатических расстройств, приводящих к тотальной гипоксии.

Подтвержденная биомаркерами развивающаяся системная воспалительная реакция в большей мере способствует этому повреждению. Возможна и генерализация вируса SARS-CoV-2, который, транспортируясь из зоны первичной локализации, вызывает альтеративные изменения. Можно предположить, что, используя моноклональные антитела, мы сумеем ответить на вопросы, которые вставали перед нами в процессе изучения этого необычного и нового для нас заболевания — новой коронавирусной инфекции COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демур С.А., Демяшкин Г.А., Калинин Д.В., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Некрасова Т.П., Парамонова Н.Б., Пономарев А.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Семенова Л.А., Тертычный А.С. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина*. 2020;6(2):8-30. Kogan EA, Berezhovsky YuS, Protsenko DD, Bagdasaryan TR, Gretsov EM, Demura SA, Demyashkin GA, Kalinin DV, Kuleva AD, Kurilina EV, Nekrasova TP, Paramonova NB, Ponomarev AB, Radenska-Lopovok SG, Semenova LA, Ter-tychny AS. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine = Sudebnaya meditsina*. 2020;6(2):8-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
2. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. *Патологическая анатомия COVID-19. Атлас*. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. Zairatyants OV, Camsonova MV, Mikhaleva LM, Chernyaev AL, Mishnev OD, Krupnov NM, Kalinin DV. *Patologicheskaya anatomiya COVID-19. Atlas*. M.: GBU «NIIOZMM DZM»; 2020. (In Russ.).
3. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
4. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;11(2):21-37. Zabolzlaev FG, Kravchenko EV, Gallyamova AR, Letunovsky NN. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Journal of Clinical Practice = Klinicheskaya praktika*. 2020;11(2):21-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>
5. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., Мишнев О.Д. *Патологическая анатомия легких при COVID-19. Атлас*. М.—Рязань: Рязанская областная типография; 2020. Camsonova MV, Chernyaev AL, Mikhaleva LM, Zairatyants OV, Mishnev OD. *Patologicheskaya anatomiya legkikh pri COVID-19. Atlas*. M.—Ryazan: Ryazanskaya oblastnaya tipografiya; 2020. (In Russ.).
6. Astuti I, Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):407-412. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
8. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):1-8. <https://doi.org/10.1001/Jamcardio.2020.1017>
9. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
10. Александрова Г.А., Вайсман Д.Ш. Об использовании правил МКБ-10 при постановке посмертного диагноза, кодировании и выборе первоначальной причины смерти при травмах и заболеваниях, связанных с COVID-19. *Судебная медицина*. 2020;6(2):4-7. Aleksandrova GA, Vaysman DSh. On the use of ICD-10 regulations in postmortem diagnosis, coding and selection of the primary cause of death in COVID-19-related trauma and diseases. *Russian Journal of Forensic Medicine = Sudebnaya meditsina*. 2020;6(2):4-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-4-7>
11. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and longterm implications. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1798-1800. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
12. Вартанян А.А., Косоруков В.С. Пироптоз — воспалительная форма клеточной гибели. *Клиническая онкогематология*. 2020;13(2):129-35. Vartanyan AA, Kosorukov VS. Pyroptosis as inflammatory cell death. *Clinical Oncohematology = Klinicheskaya onkogematologiya*. 2020;13(2):129-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-2-129-135>
13. Jeremy KY, Moriyama M, Iwasaki A. Inflammasomes and pyroptosis as therapeutic targets for COVID-19. *J Immunol*. 2020;205(2):307-312. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000513>
14. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 2020;176:104742. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
15. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — М.Г. Рыбакова
Сбор и обработка материала — М.Г. Рыбакова, В.Е. Карев, И.А. Кузнецова

Статистическая обработка — И.А. Кузнецова

Написание текста — М.Г. Рыбакова, В.Е. Карев, И.А. Кузнецова

Редактирование — М.Г. Рыбакова

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
17. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>

Поступила 24.07.2020

Received 24.07.2020

Принята в печать 29.07.2020

Accepted 29.07.2020

Ультраструктурные изменения эндокарда и эндокринных кардиомиоцитов в стенке левого ушка больных с фибрилляцией предсердий

© В.Ф. ИВАНОВА, А.В. СОТНИКОВ, М.В. МЕЛЬНИКОВ, А.В. КАРПОВ

ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — изучить ультраструктурные изменения в тканях эндокарда и в эндокринных кардиомиоцитах миокарда ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий.

Материал и методы. С помощью электронной микроскопии исследовали эндокард и эндокринные кардиомиоциты ушка левого предсердия 8 больных с длительно существующей пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий и 1 пациента с ишемической болезнью сердца без нарушения ритма (контроль).

Результаты. Проведенное исследование выявило у всех больных с фибрилляцией предсердий сходные ультраструктурные изменения во всех слоях эндокарда и в эндокринных кардиомиоцитах ушка левого предсердия. В эндотелии наблюдалась массовая десквамация эндотелиоцитов. На поверхности эндокарда сохранялись преимущественно одиночные резко уплощенные клетки и небольшие фрагменты цитоплазмы. Поверхность эндокарда, лишенная эндотелиального покрова, представлена субэндотелиальной рыхлой соединительной тканью с выраженными признаками отека. В плотной волокнистой соединительной ткани эндокарда также наблюдался отек. Скопление в субэндотелии большого количества отечной жидкости приводило к уплощению и отслоению эндотелиоцитов. Лейкоцитарная инфильтрация в тканях эндокарда, накопление фибрина и десквамированные эндотелиоциты на его поверхности не наблюдались. В эндокринных кардиомиоцитах выявлены нарушения в виде отека цитоплазмы, полного или частичного лизиса (некроз) отдельных миофибрилл, снижения содержания эндокринных гранул и расположения их вблизи или в непосредственном контакте с сарколеммой.

Заключение. Исследование показало, что при длительно существующей фибрилляции предсердий нарушаются основные факторы, от которых зависит нормальное функционирование эндотелия: отек в субэндотелиальной ткани нарушает ее взаимодействие с эндотелиоцитами и приводит к их отслойке от эндокарда; ультраструктурные изменения в эндокринных кардиомиоцитах, вырабатывающих гормоны, могут нарушать регуляцию системного артериального давления и внутрисердечную гемодинамику.

Ключевые слова: эндокард, эндотелий, эндокринные кардиомиоциты, фибрилляция предсердий, ультраструктура.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Иванова В.Ф. — <https://orcid.org/0000-0003-0913-1122>; e-mail: vi1202@mail.ru

Сотников А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1831-7025>

Мельников М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2215-3369>

Карпов А.В. — e-mail: rectorat@szgmu.ru

Автор, ответственный за переписку: Иванова В.Ф. — e-mail: vi1202@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Иванова В.Ф., Сотников А.В., Мельников М.В., Карпов А.В. Ультраструктурные изменения эндокарда и эндокринных кардиомиоцитов в стенке левого ушка больных с фибрилляцией предсердий. *Архив патологии*. 2020;82(5):16–24. <https://doi.org/10.17116/patol20208205116>

Ultrastructural changes in the endocardium and endocrine cardiomyocytes in the wall of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation

© V.F. IVANOVA, A.V. SOTNIKOV, M.V. MELNIKOV, A.V. KARPOV

Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective. To study ultrastructural changes in endocardial tissues and endocrine cardiomyocytes of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation.

Material and methods. Electron microscopy was used to examine the endocardium and endocrine cardiomyocytes of the left atrial appendage in 8 patients with long-standing paroxysmal and persistent atrial fibrillation and in one patient with coronary heart disease without rhythm disturbance (a control group).

Results. The investigation revealed that all the patients with atrial fibrillation had similar ultrastructural changes in all endocardial layers and endocrine cardiomyocytes of the left atrial appendage. The endothelium showed massive desquamation of endothelial cells. Predominantly single sharply flattened cells and small cytoplasmic fragments remained on the endocardial surface. The latter devoid of endothelial coating was represented by subendothelial loose connective tissue with noticeable signs of edema. The latter was also observed in the dense fibrous connective tissue of the endocardium. The accumulation of large

amounts of edema fluid in the subendothelium led to endothelial cell flattening and desquamation. There was no leukocytic infiltration in the tissue of the endocardium or fibrin and desquamated endothelial cell accumulation on its surface. The endocrine cardiomyocytes exhibited disorders as cytoplasmic swelling, complete or partial lysis (necrosis) of individual myofibrils, and lower levels of endocrine granules and their location near or in direct contact with the sarcolemma.

Conclusion. The study has shown that long-standing atrial fibrillation deteriorates the main factors that determine normal endothelial function: edema in subendothelial tissue disrupts its interaction with endothelial cells and leads the latter to detach from the endocardium; ultrastructural changes in the endocrine cardiomyocytes that produce hormones can impair systemic blood pressure control and intracardiac hemodynamics.

Keywords: endocardium, endothelium, endocrine cardiomyocytes, atrial fibrillation, ultrastructure.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ivanova V.F. — <https://orcid.org/0000-0003-0913-1122>; e-mail: vi1202@mail.ru

Sotnikov A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1831-7025>

Melnikov M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2215-3369>

Karpov A.V. — e-mail: rectorat@szgmu.ru

Corresponding author: Ivanova V.F. — e-mail: vi1202@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivanova VF, Sotnikov AV, Melnikov MV, Karpov AV. Ultrastructural changes in the endocardium and endocrine cardiomyocytes in the wall of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(5):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20208205116>

Фибрилляция предсердий неклапанной этиологии является в настоящее время основной причиной развития тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения [1, 2]. Неслучайно в последние годы большое внимание уделяется тромбообразованию в сердце при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся фибрилляцией предсердий. В исследованиях для понимания патогенеза этого процесса возрос интерес к изучению дисфункции эндотелия с помощью определения в плазме крови фактора Виллебранда [3, 4]. Роль структурных изменений в эндокарде, особенно в эндотелии ушек предсердия, которые являются обычным местом образования тромба, описаны в единичных работах, исследовавших эндокард больных и экспериментальных животных и выполненных с использованием световой и сканирующей электронной микроскопии [5, 6], эти работы не позволяют получить полное представление об ультраструктурных изменениях в тканях эндокарда (эндотелий, рыхлая и плотная соединительная ткани), приводящих к тромбообразованию. Большинство исследователей считают, что тромбообразование в ушках предсердия связано с повреждением эндотелия, который испытывает большую функциональную нагрузку от нестабильной гемодинамики в сердце и активного обмена между эндотелиоцитами и субэндотелиальной соединительной тканью [7, 8].

Цель исследования — изучение ультраструктурных изменений в тканях эндокарда и в эндокринных кардиомиоцитах миокарда ушка левого предсердия у больных с длительно существующей пароксизмальной или постоянной формой фибрилляции предсердий.

Материал и методы

С помощью электронного микроскопа исследовали эндокард и эндокринные кардиомиоциты ушка левого предсердия 8 больных (обследуемая группа) с длительно существующей пароксизмальной или постоянной формой фибрилляции предсердий. В качестве контроля изучены аналогичные структуры у 1 пациента с ишемической болезнью сердца и синусовым ритмом. Всем пациентам вы-

полняли аортокоронарное шунтирование по поводу ишемической болезни сердца. В периоперационном периоде пациенты получали антикоагулянты. Для профилактики кардиоэмболий в отдаленные сроки после операции, учитывая фибрилляцию предсердий, пациентам одномоментно с основным этапом вмешательства производили эпикардальную резекцию ушка левого предсердия. Для контроля материал ушка левого предсердия получали, используя пункционную биопсию. Все манипуляции на открытом сердце выполняли после письменного согласия пациента. Образцы из двух участков каждого ушка фиксировали в 2,5% глутаральдегиде с последующей дофиксацией в 1% растворе четырехоксида осмия. Материал заливали в аралдит М. Ультратонкие срезы получали на ультратоме LKB-111 (BROMMA, Швеция), контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом и изучали с помощью электронного микроскопа JEM-100S (JEOL, Япония). Определение высоты эндотелиоцитов и диаметра эндокринных гранул в эндокринных кардиомиоцитах проводили на электронных микрофотографиях при увеличении 20 000–30 000 крат.

Результаты

Эндокард, выстилающий все полости сердца и ушки предсердий, образован эндотелием, покрывающим его поверхность, субэндотелиальной рыхлой соединительной тканью, плотной волокнистой соединительной тканью с гладкомышечными клетками и рыхлой соединительной тканью, граничащей с миокардом.

Эндотелий, покрывающий поверхность ушка левого предсердия пациента с ишемической болезнью сердца без нарушения ритма (контроль), образован эндотелиоцитами, в строении которых выделяется центральная часть, содержащая ядро, и постепенно уплощающаяся на периферии клеток цитоплазма (рис. 1). Наибольшая высота эндотелиоцита с ядром округлой формы составляла 4643 нм, а наименьшая высота истонченного участка цитоплазмы на его периферии — 1571 нм. Цитоплазма эндотелиоцитов на апикальной поверхности образует разной формы и величины микровиллы. Ядра округлой или овальной формы окру-

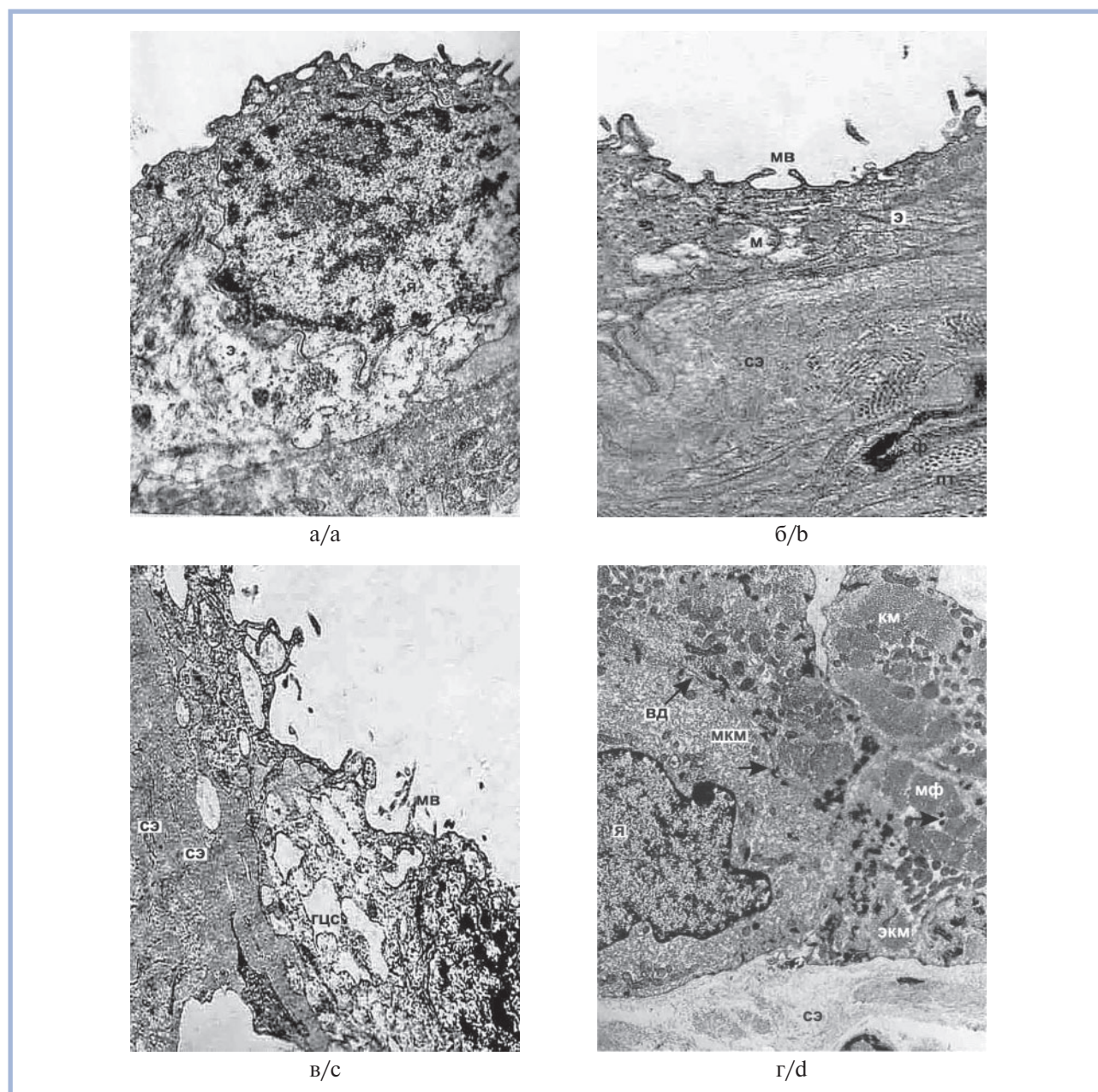


Рис. 1. Ультраструктура эндокарда и эндокринных кардиомиоцитов ушка левого предсердия больных ишемической болезнью сердца с синусовым ритмом.

Здесь и на рис. 2–4: э — эндотелиоцит, су — субэндотелий (рыхлая соединительная ткань), пт — плотная волокнистая соединительная ткань, эсм — эндокринный кардиомиоцит, мкм — малодифференцированный кардиомиоцит, ф — фиброцит, я — ядро, мв — микровиллы, гцс — гранулярная цитоплазматическая сеть, к — коллагеновые волокна, м — митохондрия, вд — вставочный диск, мф — миофибрилла; стрелкой показаны эндокринные гранулы. а — $\times 10\,000$, б — $\times 24\,000$, в — $\times 14\,000$, г — $\times 12\,000$.

Fig. 1. Ultrastructure of the endocardium and endocrine cardiomyocytes of the left atrial appendage in patients with coronary heart disease and sinus rhythm.

Here and in fig. 2–4: э — endotheliocyte, су — subendothelium (loose connective tissue), пт — dense fibrous connective tissue, эсм — endocrine cardiomyocyte, мкм — low-differentiated cardiomyocyte, ф — fibrocyte, я — nucleus, мв — microvilli, гцс — granular cytoplasmic network, к — collagen fibers, м — mitochondrion, вд — intercalated disk; мф — myofibril; endocrine granules (arrow). а — $\times 10\,000$, б — $\times 24\,000$, в — $\times 14\,000$; d — $\times 12\,000$.

жены ядерной оболочкой, имеющей многочисленные неглубокие вдачивания и слегка расширенное перинуклеарное пространство. Гетерохроматин ядра в виде небольших скоплений локализован на всей нуклеоплазме и у внутренней ядерной мембраны. В цитоплазме вблизи ядра находят-

ся митохондрии преимущественно округлой или слегка вытянутой формы, содержащие поперечно ориентированные кристы, узкие цистерны гранулярной цитоплазматической сети и пучки тонофиломентов. Изредка встречаются эндотелиоциты, имеющие в цитоплазме набухшие митохондрии

с фрагментированными кристами и вакуолярно расширенную гранулярную цитоплазматическую сеть (см. рис. 1б, 1в). Под эндотелием тонкий слой рыхлой соединительной ткани, представленный одиночными коллагеновыми, эластическими волокнами и фиброцитами, переходит в плотную волокнистую соединительную ткань (см. рис. 1б).

В прилежащих к эндокарду миокардиальных волокнах часто встречаются эндокринные кардиомиоциты, ультраструктурных изменений в которых не выявлено. Однако среди них изредка наблюдаются малодифференцированные кардиомиоциты. Последние соединены с соседними клетками вставочными дисками. В их саркоплазме видны мелкие, округлой формы митохондрии, гранулярная цитоплазматическая сеть в виде узких, коротких цистерн и полисомы. Сформированные миофибриллы в них отсутствуют (см. рис. 1г).

При изучении ультраструктуры эндокарда ушек левого предсердия с длительно существующей пароксизмальной или постоянной фибрилляцией предсердий у всех обследованных больных выявлены сходные, но в различной степени выраженные изменения во всех его слоях. Они наиболее распространены в эндотелии и субэндотелиальной рыхлой соединительной ткани. Большая часть поверхности эндокарда лишена эндотелиального покрова. Эндотелий на поверхности эндокарда представлен преимущественно одиночно расположенными на значительном отдалении друг от друга, резко уплощенными эндотелиоцитами и различного размера фрагментами цитоплазмы (рис. 2а–2г). Наибольшая высота ядросодержащей части эндотелиоцитов составляет 1649 нм, а истонченных участков цитоплазмы — 92 нм. Эндотелиоцит занимает несколько полей зрения (на срезе 3–4 поля в одну сторону от ядра) электронного микроскопа при увеличении 5600 крат. Уплотнение эндотелиоцитов, видимо, объясняется тем, что клетки стремятся перекрыть поверхность эндокарда, лишенную эндотелия. Микровиллы на апикальной поверхности эндотелиоцитов отсутствуют. Ядра имеют в основном вытянутую форму, гетерохроматин в них концентрируется чаще вблизи внутренней ядерной оболочки. Строение органелл в цитоплазме эндотелиоцитов зависит от состояния рыхлой соединительной ткани субэндотелия, в которой отек более выражен, чем в других отделах эндокарда. В строении цитоплазмы эндотелиоцитов, сохранивших связь с субэндотелием, ультраструктурные изменения менее выражены. Количество органелл в их цитоплазме снижено, митохондрии округлой формы с электронно-плотным матриксом и просветленными кристами, гранулярная цитоплазматическая сеть в виде узких коротких цистерн (см. рис. 2а, 2в). В некоторых эндотелиоцитах наблюдается отек базальной части цитоплазмы (см. рис. 2б), сопровождающийся лизисом органелл. В цитоплазме эндотелиоцитов, утративших связь с субэндотелиальной тканью, наблюдаются крупные вакуоли и более выраженные деструктивные изменения в органеллах (рис. 2е). В субэндотелии на срезах (см. рис. 2а–2г) прослеживается увеличение отечной жидкости, ведущее к образованию под эндотелием полостей, заполненных отечной жидкостью (см. рис. 2д, 2е), которая нарушает связь эндотелиоцитов с рыхлой соединительной тканью. На рис. 2г показан разрыв истонченного участка цитоплазмы эндотелиоцита отечной жидкостью, в результате большая часть клетки отделилась от субэндотелия, а другая остается на его поверхности. В эндокарде в местах, лишенных эндотелиального покрова, большая часть поверхности, покрытая рыхлой соединительной тканью

с признаками отека, выглядит ровной (рис. 3а). У всех обследованных больных на поверхности эндокарда, лишенного эндотелия, не выявлено скопления фибрина и отслоенных эндотелиоцитов, а также не отмечено в нем и лейкоцитарной инфильтрации.

В плотной волокнистой соединительной ткани эндокарда наблюдаются различия в строении в участках, прилежащих к субэндотелию (рис. 3б) и удаленных от него. Ее глубокий слой образован более толстыми пучками коллагеновых волокон, эластическими мембранами (рис. 3в, 3г) и 2–3 рядами гладкомышечных клеток. Отек в плотной соединительной ткани менее выражен, он в основном представлен в виде прослоек отечной жидкости между ее структурами и небольших полостей. Скопление отечной жидкости увеличивает толщину эндокарда. В гладкомышечных клетках (рис. 3д) вытянутой или оторостчатой формы ядра нередко имеют неправильную форму из-за глубоких вдачиваний ядерной оболочки. В цитоплазме видны многочисленные миофиламенты и органеллы без видимых ультраструктурных нарушений.

К эндокарду ушек предсердий прилежат миокардиальные волокна, состоящие из кардиомиоцитов, и кровеносные капилляры. В миокардиальных волокнах довольно часто встречаются эндокринные кардиомиоциты, содержащие в саркоплазме вблизи ядра и между миофибриллами эндокринные гранулы, секретирующие пептиды, регулирующие артериальное давление и гемодинамику сердца (катехоламины, ренин, ангиотензин и натрийуретический фактор). В строении эндокринных кардиомиоцитов наблюдаются различной степени выраженности нарушения ультраструктуры (рис. 4). В ядрах неправильной формы гетерохроматин распределен в основном по периферии у внутренней мембраны. В саркоплазме выявляются отек, частичный или полный лизис миофибрилл, снижение содержания эндокринных гранул и локализация их вблизи саркоплазматической мембраны. Эндокринные гранулы округлой формы имеют электронно-плотную сердцевину и плотно прилежащую к ней мембрану. Эндокринные гранулы различаются по размеру. Диаметр самых крупных гранул составляет 286 нм, а мелких — 100 нм. Средняя величина диаметра равняется $177,5 \pm 5,2$ нм. В некоторых гранулах сердцевина имеет неровные контуры, сниженную электронную плотность и светлый промежуток между ней и мембраной. Изредка встречаются гранулы такого строения вне кардиомиоцита (см. рис. 4д). В некоторых кардиомиоцитах наблюдаются липидные капли различного размера и фаголизосомы.

В кровеносных капиллярах, прилежащих к эндокарду, эндотелиоциты содержат многочисленные пиноцитозные пузырьки, расположенные преимущественно в базальной части клеток. Увеличение их количества свидетельствует об активном транспорте в них жидкости (см. рис. 4е).

Обсуждение

Проведенное исследование выявило у всех больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии сходные ультраструктурные изменения во всех слоях эндокарда и в эндокринных кардиомиоцитах левого ушка предсердий. В эндотелии наблюдалась массовая десквамация эндотелиоцитов. На поверхности эндокарда сохранялись преимущественно одиночные, резко уплощенные эндотелиоциты и небольшие фрагменты цитоплазмы. В опубликованных работах высказаны предполо-

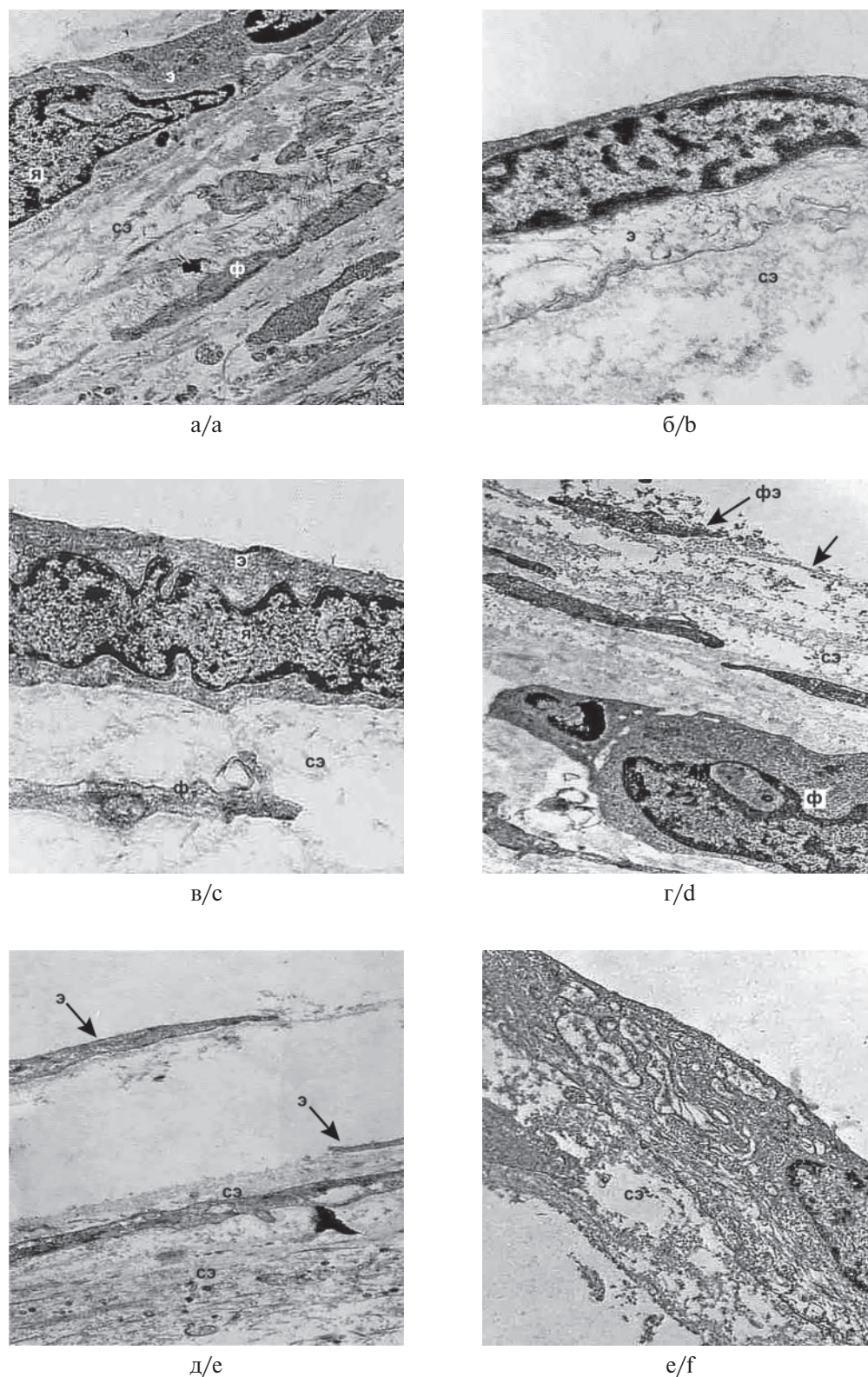


Рис. 2. Поверхность эндокарда (эндотелиоциты и субэндоотелий) ушка левого предсердия больных с фибрилляцией предсердий.

фэ — фрагмент цитоплазмы эндотелиоцита. а — $\times 14\,000$, б — $\times 28\,000$, в — $\times 20\,000$, г, д — $\times 12\,000$, е — $\times 17\,000$.

Fig. 2. The surface of the endocardium (endothelial cells and subendothelium) of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation.

фэ — a cytoplasmic fragment of the endotheliocyte. a — $\times 14,000$; б — $\times 28,000$; в — $\times 20,000$, д, е — $\times 12,000$, ф — $\times 17,000$.

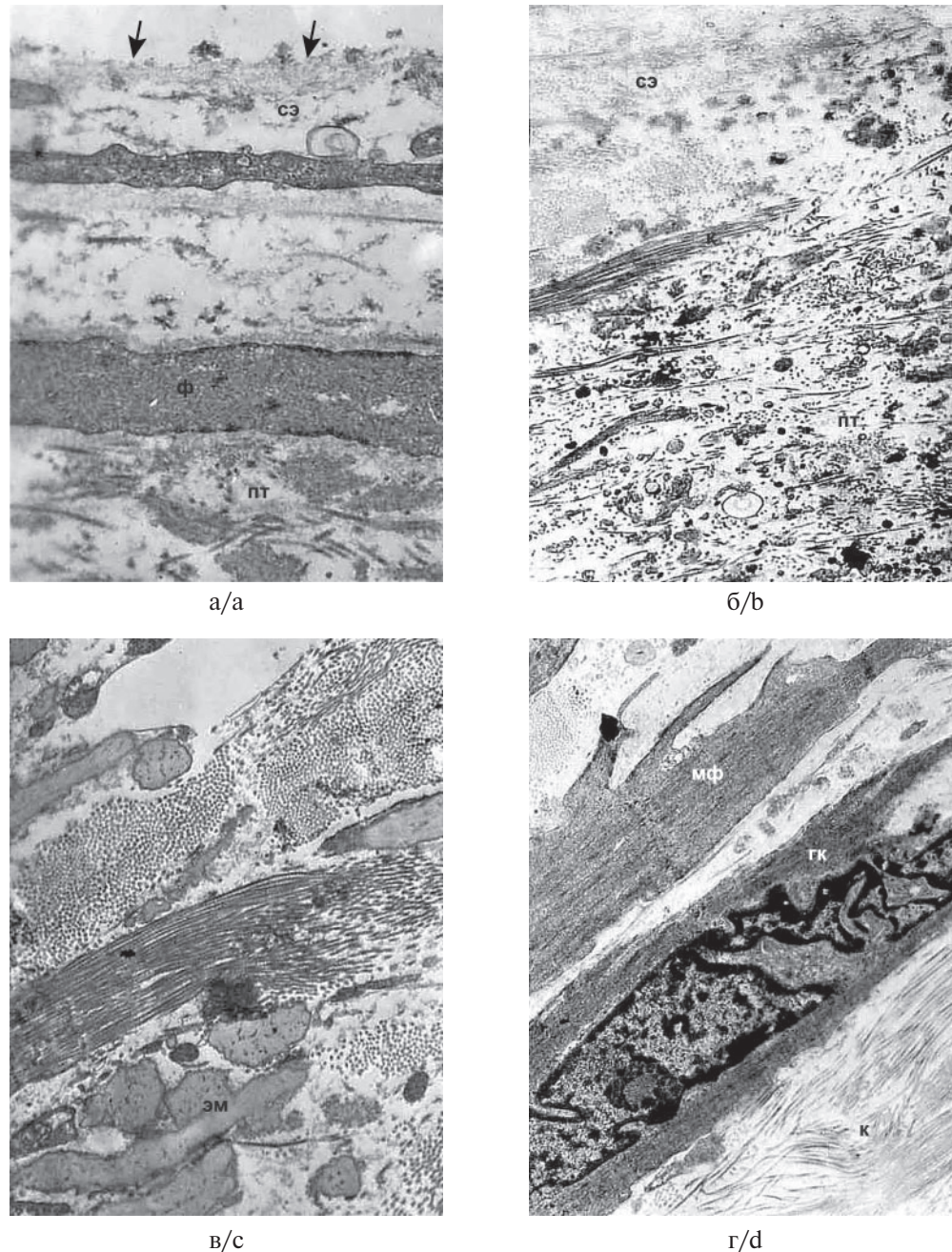


Рис. 3. Соединительнотканная часть эндокарда (субэндотелий, плотная волокнистая соединительная ткань с гладкомышечными клетками) ушка левого предсердия больных с фибрилляцией предсердий.

гк — гладкомышечная клетка, эм — эластическая мембрана, мф — миофиламенты; стрелки указывают на поверхность эндокарда, лишенную эндотелия. а — $\times 28\,000$, б, в, г — $\times 14\,000$.

Fig. 3. The connective tissue part of the endocardium (subendothelium, dense fibrous tissue with smooth muscle cells) of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation.

гк — smooth muscle cell, эм — elastic membrane, мф — myofilaments; endocardial surface devoid of the endothelium (arrows). а — $\times 28\,000$, б, в, г — $\times 14\,000$.

жения о возможности десквамации эндотелия эндокарда у больных при фибрилляции предсердий [9], у крыс при экспериментально вызванной сердечной недостаточности [10] и у собак при инфаркте миокарда [8]. У последних десквамация эндотелия сопровождалась лимфоцитарной инфильтрацией соединительной ткани, тромбы

на обнаженной эндокардиальной поверхности встречались редко. Десквамация эндотелия в сердце описана при развитии антрациклиновой кардиомиопатии при лечении онкологических больных антрациклиновыми антибиотиками [11]. Однако механизм десквамации эндотелиоцитов от поверхности эндокарда в опубликованных

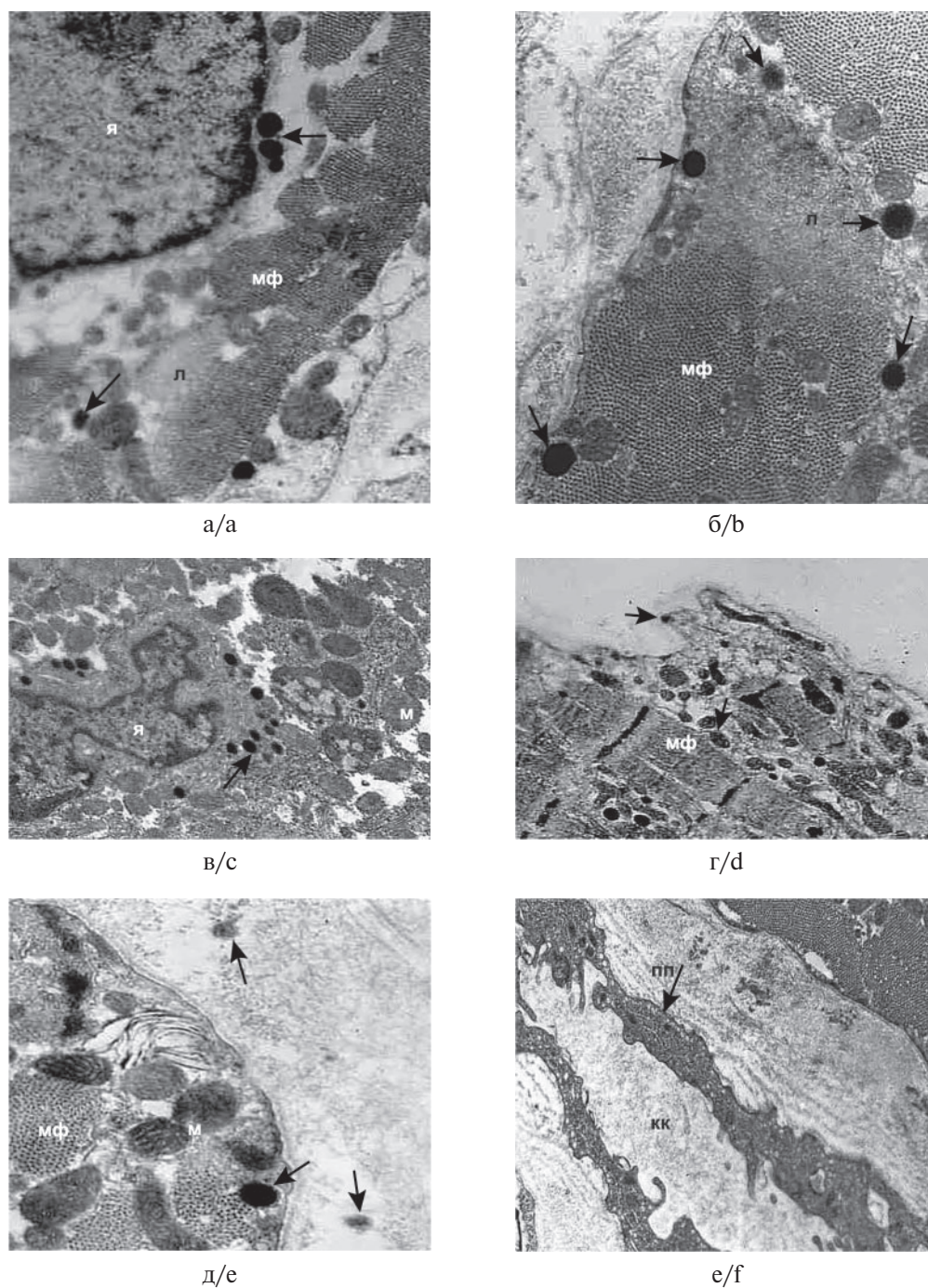


Рис. 4. Эндокринные кардиомиоциты ушка левого предсердия больных с фибрилляцией предсердий.

кк — кровеносный капилляр, пп — пиноцитозные пузырьки, л — лизис миофибрилл, фл — фаголизосома; стрелки указывают на эндокринные гранулы. а — $\times 20\,000$, б — $\times 28\,000$, в, д, е — $\times 16\,000$, г — $\times 14\,000$.

Fig. 4. Endocrine cardiomyocytes of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation.

кк — blood capillary, пп — pinocytotic vesicles, л — myofibrillar lysis; endocrine granules (arrows). а — $\times 20\,000$, б — $\times 28\,000$, в, д, е — $\times 16\,000$, г — $\times 14\,000$.

работам не описан. У всех обследованных больных значительная часть поверхности эндокарда, лишенная эндотелиального покрова, ровная и представлена элементами субэндотелиальной рыхлой соединительной ткани с выраженными признаками отека и единичными уплотненными эндотелиоцитами. Скопления на ней фибри-

на и десквамированных эндотелиоцитов не наблюдалось, отсутствовала и инфильтрация эндокарда лейкоцитами. В работах, исследующих строение эндокардиальной поверхности у больных с фибрилляцией предсердий при помощи сканирующего электронного микроскопа, авторы отметили, что она ровная, гладкая или слегка волни-

стая, и высказали предположение о повреждении эндотелия, которое способствует появлению внутрисердечно-го тромба [6], без структурных изменений в его клетках.

Общезвестно из триады Вирхова, что повреждение эндотелия создает предпосылки для местного тромбообразования. В исследовании не обнаружили признаков перенесенного или острого тромбоза в местах десквамации эндотелия. Возможное объяснение этого факта то, что все пациенты в периоперационном периоде получали постоянную антикоагулянтную терапию.

Отек, наблюдаемый в соединительной ткани эндокарда у всех обследованных больных, особенно выражен в субэндотелиальной части. Скопившаяся отечная жидкость приводит к отслоению эндотелиоцитов с базальной мембраной и небольшими фрагментами субэндотелиальной ткани от поверхности эндокарда. Образования фибрина и скопления отслоенных эндотелиоцитов на его поверхности не наблюдалось. По-видимому, они током крови выносятся из ушек в полости сердца. В исследовании, выполненном группой авторов [12], изучавших эндокард пациентов с фибрилляцией предсердий при помощи сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии, показаны увеличение его толщины, появление на поверхности различной величины дефектов в эндотелии и инфильтрация моноцитами. Описаны утолщение эндокарда и дегенерация коллагеновых волокон у больных при ревматическом пороке сердца с фибрилляцией предсердий [7]. Возможно, основной причиной, приводящей к утолщению эндокарда, является наблюдаемый отек соединительной ткани.

Кроме выявленных ультраструктурных изменений в соединительнотканной части эндокарда на функционирование эндотелия влияют уровень артериального давления и состояние внутрисердечной гемодинамики, которые поддерживаются гормонами, вырабатываемыми эндокринными кардиомиоцитами. Однако строение эндотелия и эндокринных кардиомиоцитов в норме и при фибрилляции

предсердий отражено в единичных опубликованных исследованиях [7, 13, 14].

Заключение

Проведенное исследование показало, что при длительно существующей фибрилляции предсердий в эндокарде нарушаются основные факторы, от которых зависит нормальное функционирование эндотелия: отек в субэндотелиальной ткани, приводящий к нарушению взаимодействия с эндотелиоцитами и к отслойке последних от эндокарда; выраженные ультраструктурные изменения в эндокринных кардиомиоцитах, способствующие нарушению регуляции системного артериального давления и внутрисердечной гемодинамики. Признаков регенерации эндотелия на поверхности эндокарда не отмечено. В цитоплазме единичных фибробластов, встречающихся в рыхлой соединительной ткани субэндотелия, наблюдаются отек и дистрофические изменения органелл. Выявленные нарушения в виде отслоения эндотелиоцитов с фрагментами рыхлой соединительной ткани от эндокарда, возможно, и создают предпосылки к тромбоэмболии и тромбообразованию в артериях большого круга кровообращения.

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования — В.Ф. Иванова, А.В. Сотников

Сбор и обработка материала — А.В. Сотников, В.Ф. Иванова, А.В. Карпов

Статистическая обработка данных — В.Ф. Иванова

Написание текста — В.Ф. Иванова

Редактирование — А.В. Сотникова, М.В. Мельников

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мельников М.В., Глушков Н.И., Сотников А.В., Горбунов Г.Н., Мельников В.М., Кожевников Д.С. Эмболия аорты и магистральных артерий конечностей у больных старше 80 лет. Клиническая геронтология. 2019;25(1):10-15. Melnikov MV, Glushkov NI, Sotnikov AV, Gorbunov GN, Melnikov VM, Kozhevnikov DS. Embolism of aorta and main arteries of limbs in patients over 80 years of age. *Clinical Gerontology = Klinicheskaya gerontologiya*. 2019;25(1):10-5. (In Russ.) <https://doi.org/10.26347/1607-2499201901-02010-016>
2. Мельников М.В., Сотников А.В., Сусли П.А., Папова Г.Д. Острая ишемия верхних конечностей: 30 лет спустя. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2019;178(4):42-46. Melnikov MV, Sotnikov AV, Susla PA, Papava GG. Acute upper limb ischemia: 30 years' experience. *Grekov's Bulletin of Surgery = Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2019;178(4):42-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-4-42-46>
3. Снежицкий В.А., Дешко М.С. Функция эндотелия при пароксизмальной фибрилляции предсердия. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2011;1:28-31. Snezhitsky VA, Deshko MS. Endothelial function in paroxysmal atrial fibrillation. *The Journal Grodno State Medical University = Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2011;(1):28-31. (In Russ.)
4. Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Мохаммади Л.Н., Лория И.Ж. Изменение функции эндотелия у больных с артериальной гипертензией при различных формах фибрилляции предсердий. Клиническая медицина. 2014;92(3):42-46. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Mokhammad LN, Loria IZh. The altered endothelial function in patients with arterial hypertension and different forms of atrial fibrillation. *Clinical Medicine Russian Journal = Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(3):42-6. (In Russ.)
5. Goldsmith I, Kumar P, Carter P, Blann AD, Patel RL, M, Lip GYH. Atrial endocardial changes in mitral valve disease: A scanning electron microscopy study. *Am Heart J*. 2000;140(5):777-784. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.110284>
6. Sharma S, Sharma G, Hote M, Devagourou V, Kesari V, Arava S, Airan B, Ray R. Light and electron microscopic features of surgically excised left atrial appendage in rheumatic heart disease patients with atrial fibrillation and sinus rhythm. *Cardiovasc Pathol*. 2014;23(6):319-326. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2014.07.008>
7. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother*. 2010;64(3):177-183. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2009.09.017>
8. Johnson RC, Crissman RS, DiDio LJ. Endocardial alterations in myocardial infarction. *Lab Invest*. 1979;40(2):183-193.
9. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Дисфункция эндотелия и протромботическая активность эндокарда при впервые диагностированной фибрилляции предсердий. Тромбоз, гемостаз и реология. 2018;2:29-35.

- Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Endothelial dysfunction and prothrombotic activity of endocardium with first diagnosed atrial fibrillation. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2018;2:29-35. (In Russ.)
10. Саликова С.П., Бахтияров Р.З. Роль структурных изменений эндотелия и миокарда в развитии экспериментальной сердечной недостаточности. *Морфология*. 2008;134(5):20-25. Salikova SP, Bakhtiyarov RZ. The role of structural changes of the endothelium and myocardium in the development of experimental heart failure. *Morphology = Morfologiya*. 2008;134(5):20-25. (In Russ.)
11. Сощенко Д.Г., Фокин А.А., Важенин А.В., Куренков Е.Л., Воронин М.И., Лукин А.А. Эндомиокардиальная биопсия — первый опыт. *Сибирский онкологический журнал*. 2007;3:94-96. Soshchenko DG, Fokin AA, Vazhenin AV, Kurenkov EL, Voronin MI, Lukin AA. Endomiocardial biopsy: The first experience. *Siberian Journal of Oncology = Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2007;3:94-96. (In Russ.)
12. Sonoda Y, Teshima Y, Abe I, Ebata Y, Oniki T, Kira S, Kondo H, Saito S, Yufu K, Miyamoto Sh, Shimada T, Takahashi N. Macrophage infiltration into the endothelium of atrial tissue in atrial fibrillation. *Circ J*. 2017;81(11):1742-1744. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-16-1072>
13. Lannigan RA, Zaki SA. Ultrastructure of the normal atrial endocardium. *Br Heart J*. 1966;28(6):785-795. <https://doi.org/10.1136/hrt.28.6.785>
14. Хлопонин П.А. Сердечная мышечная ткань. В кн.: Данилов Р.К., ред. *Руководство по гистологии*. СПб: СпецЛит; 2011. Khloponin PA. Cardiac muscle tissue. In: Danilov RK, ed. *Histology guide*. SPb: SpetsLit; 2011. (In Russ.)

Поступила 20.03.2020

Received 20.03.2020

Принята в печать 16.06.2020

Accepted 16.06.2020

Забрюшинные дедифференцированные липосаркомы: полуколичественная оценка дедифференцированного компонента и прогноз

© А.Ю. ВОЛКОВ¹, Н.А. КОЗЛОВ¹, С.Н. НЕРЕД¹, И.С. СТИЛИДИ¹, А.М. СТРОГАНОВА¹, П.П. АРХИРИ¹,
Е.Ю. АНТОНОВА¹, С.А. ПРИВЕЗЕНЦЕВ²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — оценка влияния степени злокачественности и доли дедифференцированного компонента в забрюшинных дедифференцированных липосаркомах (ДДЛПС) на течение и прогноз заболевания.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 74 пациента с первичными забрюшинными ДДЛПС, которым было произведено радикальное хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Выполнены пересмотр и реклассификация гистологических препаратов операционного материала всех случаев ДДЛПС. В зависимости от степени злокачественности и доли дедифференцированного компонента в опухоли больные были разделены на группы сравнения, включенные в межгрупповой анализ общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости. Также проанализирована взаимосвязь величины доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС и частоты инвазии прилежащих органов.

Результаты. В группе больных с долей дедифференцированного компонента более 15% ОВ была достоверно хуже, чем в группе пациентов с долей такового менее 15% ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана ОВ в группе ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента менее 15% составила 91 мес (95% ДИ 82—100), в группе ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15% — 29 мес (95% ДИ 17—41). Показатели пятилетней общей выживаемости в группах с долей дедифференцированного компонента менее 15% и более 15% составили 69 и 2% соответственно. БРВ больных была достоверно ниже в группе с долей дедифференцированного компонента более 15%, чем в группе с долей такового менее 15% ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана БРВ в группе с долей дедифференцированного компонента менее 15% составила 25 мес (95% ДИ 23—27), в группе ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15% — 13 мес (95% ДИ 8—18). Показатели двухлетней БРВ в группах с долей дедифференцированного компонента менее 15% и более 15% равнялись 50 и 9% соответственно. Морфологически подтвержденное врастание в прилежащие органы ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента менее 15% было отмечено в 32% случаев, ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15% — в 63% случаев. Не обнаружено достоверно значимых различий в ОВ и БРВ больных ДДЛПС в зависимости от степени злокачественности опухоли ($p=0,069$; $p=0,102$).

Заключение. Настоящее исследование свидетельствует о более агрессивном течении ДДЛПС при нарастании доли дедифференцированного компонента в опухоли. Учитывая гистологическую вариабельность дедифференцированного компонента, продемонстрированную в исследовании и научной литературе, а также отсутствие влияния степени злокачественности на прогноз, полагаем, что полуколичественная оценка доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС способна служить простым и эффективным морфологическим маркером течения заболевания и прогноза при забрюшинных ДДЛПС.

Ключевые слова: дедифференцированный компонент, липосаркома, дедифференцированная липосаркома, неорганные забрюшинные опухоли, прогноз, дедифференцированный.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Волков А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-4412-2256>; e-mail: 79164577128@yandex.ru

Козлов Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Неред С.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>

Стилиди И.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Строганова А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Архири П.П. — <https://orcid.org/0000-0002-6791-2923>

Антонова Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>

Привезенцев С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4633-0024>

Автор, ответственный за переписку: Волков А.Ю. — e-mail: 79164577128@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Строганова А.М., Архири П.П., Антонова Е.Ю., Привезенцев С.А.

Забрюшинные дедифференцированные липосаркомы: полуколичественная оценка дедифференцированного компонента и прогноз.

Архив патологии. 2020;82(5):25–32. <https://doi.org/10.17116/patol20208205125>

Retroperitoneal dedifferentiated liposarcomas: semi-quantitative assessment of the dedifferentiated component and prognosis

© A.Yu. VOLKOV¹, N.A. KOZLOV¹, S.N. NERED¹, I.S. STILIDI¹, A.M. STROGANOVA¹, P.P. ARKHIRI¹, E.Yu. ANTONOVA¹, S.A. PRIVEZENTSEV²

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate the impact of malignancy grade and the proportion of the dedifferentiated component (DC) in retroperitoneal dedifferentiated liposarcomas (DDLs) on the course and prognosis of the disease.

Material and methods. The retrospective study enrolled 74 patients with primary retroperitoneal DDLs who underwent radical surgical treatment in the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Histological surgery specimens from all cases of DDLs were reexamined and reclassified. According to malignancy grades and the proportion of the dedifferentiated component in the tumor, the patients were divided into the comparison groups included in the intergroup analysis of overall and relapse-free survival (OS and RFS) rates. The authors also analyzed the relationship between the proportion of the dedifferentiated component in DDLs and the frequency of adjacent organ invasion.

Results. Patients with a more than 15% dedifferentiated component had significantly lower OS rates than those with a less than 15% one ($p=0.0001$; log-rank test). The median OS in the DDLs group with a less than 15% dedifferentiated component was 91 months (95% CI, 82–100); that in the DDLs group with a more than 15% dedifferentiated component was 29 months (95% CI 17–41). The 5-year overall survival rates in the groups with less than 15% and more than 15% dedifferentiated components were 69% and 2%, respectively. The group with a more than 15% dedifferentiated component had significantly lower RFS rates than that with a less than 15% one ($p=0.0001$; log-rank test). In the DDLs groups with less than 15% and more than 15% dedifferentiated components, the median RFS rates were 25 months (95% CI 23–27) and 13 months (95% CI 8–18), respectively. In these groups, the 2-year RFS rates were equal to 50% and 9%, respectively. In the DDLs groups with less than 15% and more than 15% dedifferentiated components, pathologically confirmed invasion into the adjacent organs was observed in 32% and 63% of cases, respectively. There were no statistically significant differences in the OS and RFS of patients with DDLs according to tumor grade ($p=0.069$; $p=0.102$).

Conclusion. This investigation suggests that DDLs have a more aggressive course with an increasing proportion of the dedifferentiated component in the tumor. Considering the histological variability in the dedifferentiated component, which is demonstrated in the research and scientific literature, as well as lack of a prognostic impact of histological grade, the authors believe that semi-quantitative assessment of the proportion of the dedifferentiated component in DDLs is able to serve as a simple and efficient morphological marker for the course of the disease and prognosis in retroperitoneal DDLs.

Keywords: dedifferentiated component, liposarcoma, dedifferentiated liposarcoma, non-organ retroperitoneal tumors, prognosis, dedifferentiated.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Volkov A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-4412-2256>; e-mail: 79164577128@yandex.ru

Kozlov N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Nered S.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>

Stilidi I.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Stroganova A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Arkhir P.P. — <https://orcid.org/0000-0002-6791-2923>

Antonova E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>

Privezentsev S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4633-0024>

Corresponding author: Volkov A.Yu. — e-mail: 79164577128@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Volkov AY, Kozlov NA, Nered SN, Stilidi IS, Stroganova AM, Arkhir PP, Antonova EYu, Privezentsev SA. Retroperitoneal dedifferentiated liposarcomas: semi-quantitative assessment of the dedifferentiated component and prognosis. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(5):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20208205125>

Наиболее часто встречающейся забрюшинной мезенхимальной опухолью является липосаркома, доля которой составляет более 50% от общего числа сарком [1]. Липосаркомы подразделяются на 4 основных гистологических типа: высокодифференцированная, дедифференцированная, миксоидная, плеоморфная, каждый из которых имеет особенности клинического течения и разный прогноз [2].

Частота встречаемости дедифференцированной липосаркомы (ДДЛПС) в забрюшинном пространстве значительно превышает иные локализации (соотношение 5:1) [2]. Более чем в 90% случаев ДДЛПС диагностируется *de novo*,

тогда как оставшаяся их часть возникает при рецидивах высокодифференцированной липосаркомы (ВДЛПС) [2–4]. Сравнительные морфологические и молекулярно-генетические исследования показывают, что ВДЛПС и ДДЛПС являются разными проявлениями единого заболевания. Так, ВДЛПС и ДДЛПС характеризуются хромосомными aberrациями, содержащими амплифицированные сегменты на участке 12q13–15 с гиперэкспрессированными онкогенами *MDM2* и *CDK4* [2–5]. Кроме того, в большинстве узлов ДДЛПС можно обнаружить компонент ВДЛПС. Независимо от анатомической локализации, ДДЛПС отличается

от ВДЛПС более агрессивным течением, а также наличием метастатического потенциала. Отдаленные метастазы наблюдаются в 15–20% случаев ДДЛПС, местные рецидивы — в 40% случаев [2].

Макро- и микроскопически ДДЛПС способны демонстрировать заметную неоднородность. Так, в опухоли присутствуют различные зоны дифференцировки клеток от высоко- до недифференцированных, находящиеся в переменном соотношении между собой [2, 6–13]. В 5–10% случаев дедифференцированный компонент включает миогенные, костные и хрящевые элементы [2, 13–16]. Кроме того, описаны редкие случаи очаговой ангиосаркоматозной дифференцировки в ДДЛПС [17].

Несмотря на широкий спектр гистологических особенностей ДДЛПС, ни одна из них не ассоциирована с течением и прогнозом заболевания и, как следствие, ДДЛПС не подразделены на гистологические подтипы [2].

При наличии в пределах одной опухоли сразу нескольких гистологических вариантов строения дедифференцированного компонента оценка связи каждого из них с прогнозом заболевания крайне затруднена. Тем не менее изучение влияния степени злокачественности и доли дедифференцированного компонента в опухоли на прогноз представляет особый интерес.

В настоящем ретроспективном исследовании проведена гистологическая оценка доли дедифференцированного компонента в забрюшинных ДДЛПС, изучено его влияние на отдаленные результаты хирургического лечения больных (общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость), а также зависимость частоты висцеральной инвазии от доли дедифференцированного компонента опухоли.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 74 пациента с первичными забрюшинными неорганными ДДЛПС, которым выполнялось радикальное хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2004 по 2018 г. Пациенты с первично-множественными злокачественными опухолями в исследование включены не были. У всех больных на момент постановки диагноза отсутствовали отдаленные метастазы (M0).

В исследовании использованы архивные гистологические препараты операционного материала, изготовленные стандартным методом и окрашенные гематоксилином и эозином. Вырезку сарком проводили согласно рекомендациям экспертов College of American Pathologists (CAP) [18]. Выполнены пересмотр и реклассификация гистологических препаратов операционного материала всех случаев ДДЛПС в соответствии с критериями ВОЗ [2]. В частности, дедифференцированный компонент ДДЛПС определяли как нелипогенные клеточные участки липосаркомы, независимо от гистоархитектоники опухоли, клеточного и ядерного полиморфизма, а также митотической активности. Сравнительно редкие гистологические варианты строения ДДЛПС представлены на **рис. 1**. В 5 диагностически спорных случаях с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) была проведена оценка амплификации гена *MDM2* — во всех случаях обнаружена характерная для ДДЛПС генетическая aberrация.

Для каждой опухоли определена гистологическая степень злокачественности в соответствии с критериями FNCLCC/ВОЗ [2].

Оценку доли дедифференцированного компонента ДДЛПС проводили путем световой микроскопии: для каждого клинического случая во всех срезах опухолевой ткани определен процентный состав дедифференцированного компонента с округлением в ближайшую сторону с 5% шагом (например, 0, 5, 10% и т.д.). Полученные значения доли (в %) были суммированы, а сумма разделена на число исследованных срезов в каждом случае. Итоговый показатель доли (в %) дедифференцированного компонента опухоли выражен как среднее арифметическое и округлено в ближайшую сторону с 5% шагом.

Определение частоты врастания ДДЛПС в прилежащие органы было основано на результатах пересмотра гистологических препаратов операционного материала.

Также были проанализированы клинические показатели больных (пол, возраст, стадия заболевания по TNM 8-го издания).

Статистический анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics v.23. Графики общей и безрецидивной выживаемости построены по методу Каплана—Мейера. Достоверность различий между группами определяли по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию.

Результаты

Возраст пациентов варьировал от 24 до 80 лет: 14 (19%) человек до 40 лет, 42 (57%) человека от 41 года до 60 лет, 18 (24%) человек старше 61 года. Количество женщин превышало число мужчин: 44 (59%) против 30 (41%). Размер опухоли в наибольшем измерении варьировал от 15 до 60 см, медиана — 28 см. В соответствии с TNM-классификацией по T-статусу все случаи были распределены следующим образом: T1- и T2-случаи отсутствовали, T3 выявлен в 2 (3%) случаях, T4 — в 72 (97%) случаях. Метастатическое поражение лимфатических узлов не установлено ни в одном случае (статус N0 в 100% случаев). Таким образом, все случаи были отнесены к IIIB стадии.

Митотический индекс ДДЛПС составил 5 — 58 фигур митозов в 10 репрезентативных полях зрения (РПЗ), медиана — 8/10 РПЗ. Очаги некроза в ДДЛПС выявлены в 42 (57%) случаях, они занимали площадь от 5 до 55% опухоли, медиана составила 15%. Лишь в одном случае ДДЛПС площадь очагов некроза достигала 55%. В 49 (66%) случаях ДДЛПС соответствовали grade 2 (FNCLCC), в 25 (34%) случаях — grade 3 (FNCLCC).

Микроскопически дедифференцированный компонент ДДЛПС был представлен следующими вариантами строения: веретенноклеточная саркома без дополнительно уточнения (БДУ), в том числе с костной метаплазией, — 23 (31%) случая; миксофибросаркома различной степени злокачественности, в том числе с костной метаплазией, — 22 (29,4%) случая; недифференцированная плеоморфная саркома, в том числе с гомологичной липобластной дифференцировкой, — 18 (24,3%) случаев; фибросаркома — 4 (5,3%) случая; по типу «нейрогенной опухоли» — 3 (4%) случая; синовиальная саркома — 1 (1,4%) случай; круглоклеточная саркома БДУ — 1 (1,4%) случай; остеосаркома — 1 (1,4%) случай; хондросаркома — 1 (1,4%) случай. В подавляющем большинстве случаев в пределах одного опухолевого узла встречались участки, соответствующие более чем одному варианту строения. Доля дедифференцированного компонента ДДЛПС составила от 5 до 85%, медиана — 30%.

Для оценки влияния степени злокачественности ДДЛПС на прогноз больные были разделены на две груп-

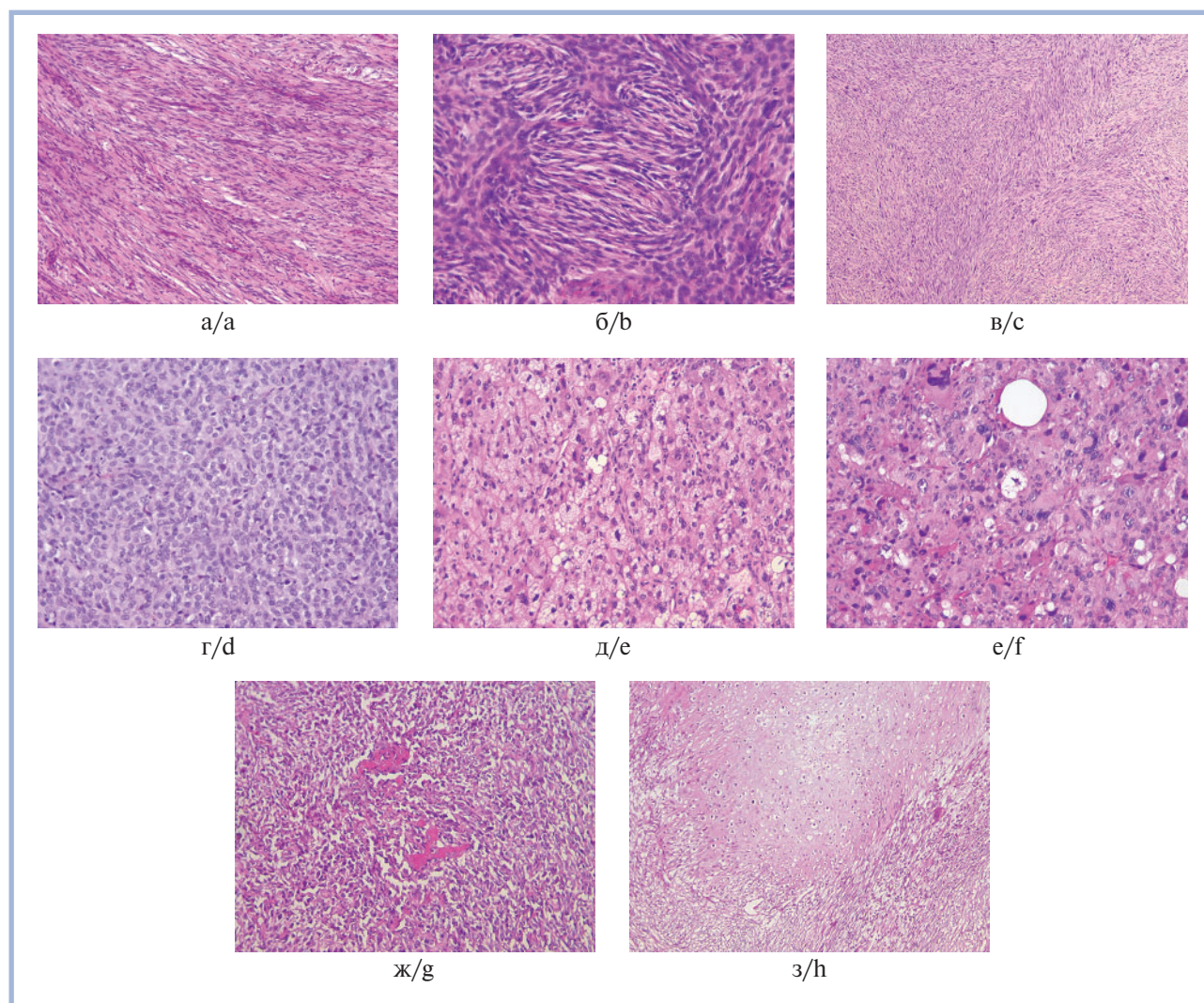


Рис. 1. Сравнительно редкие гистологические варианты строения дедифференцированной липосаркомы.

а — участок опухоли пучкового строения со слабой ядерной атипией веретеновидных клеток, гистологически сходный с фиброматозом десмоидного типа, $\times 100$; б — множественные лучистые (storiform) структуры из веретеновидных клеток с умеренной атипией, гистологически сходные с нейрогенными опухолями, $\times 200$; в — ДДЛПС формирует длинные перпендикулярные пучки по типу фибросаркомы, $\times 40$; г — солидные зоны из примитивных округлых клеток ДДЛПС, напоминающих круглоклеточные саркомы, $\times 200$; д — участок ДДЛПС, представленный клетками со слабой атипией и обильной вакуолизированной цитоплазмой, напоминающими гиберному, $\times 200$; е — гомологичная липобластная дифференцировка в ДДЛПС по типу плеоморфной липосаркомы, $\times 200$; ж — гетерологичная остеосаркоматозная дифференцировка, $\times 200$; з — очаг гетерологичной хондросаркоматозной дифференцировки, $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 1. Relatively rare histological variants of the structure of dedifferentiated liposarcoma.

а — the tumor section of the bundle structure with mild nuclear atypia of fusiform cells, which is histologically similar to desmoid-type fibromatosis, $\times 100$; б — the multiple radiant (storiform) structures from fusiform cells with moderate atypia, which were histologically similar to neurogenic tumors, $\times 200$; в — DDLS forms long perpendicular bundles like fibrosarcoma, $\times 40$; г — solid zones from the primitive rounded DDLS cells resembling round-cell sarcomas, $\times 200$; д — the DDLS site represented by the cells with mild atypia and abundant vacuolated cytoplasm, which resemble hibernoma, $\times 200$; е — homologous lipoblastic differentiation in DDLS by the type of pleomorphic liposarcoma, $\times 200$; ж — heterologous osteosarcomatous differentiation, $\times 200$; з — a focus of heterologous chondrosarcomatous differentiation, $\times 100$. H&E staining.

пы сравнения. В 1-ю группу вошли 49 (66%) пациентов с ДДЛПС, G2, во 2-ю группу — 25 (34%) пациентов с ДДЛПС, G3. С учетом групповой принадлежности выполнен анализ ОБ и БРВ, по данным которого статистически значимой разницы между группами пациентов не выявлено ($p=0,069$; $p=0,102$).

При определении влияния доли дедифференцированного компонента в опухоли на отдаленные результаты были выделены также две группы сравнения. В 1-ю группу вошли

28 (38%) пациентов с ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента в опухоли 15% и менее. 2-я группа включала 46 (62%) пациентов с долей дедифференцированного компонента более 15%. Возрастной состав, выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры опухоли в сравниваемых группах не различались. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОБ и БРВ представлены на рис. 2, 3. ОБ достоверно хуже в группе боль-

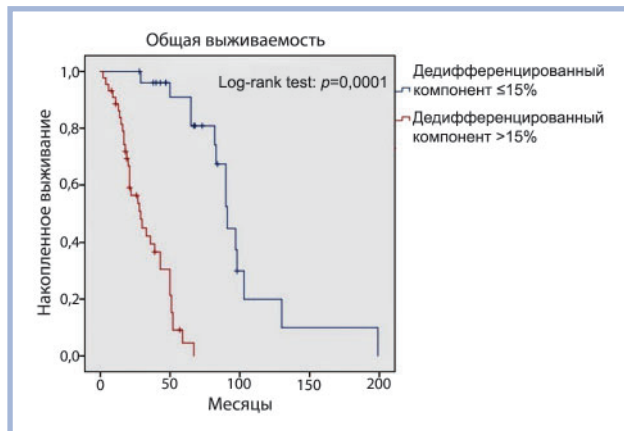


Рис. 2. ОБ пациентов в двух группах сравнения в зависимости от доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС (метод Каплана—Мейера).

Fig. 2. OS of patients in two comparison groups according to the proportion of the dedifferentiated component in DDLS (Kaplan-Meier method).

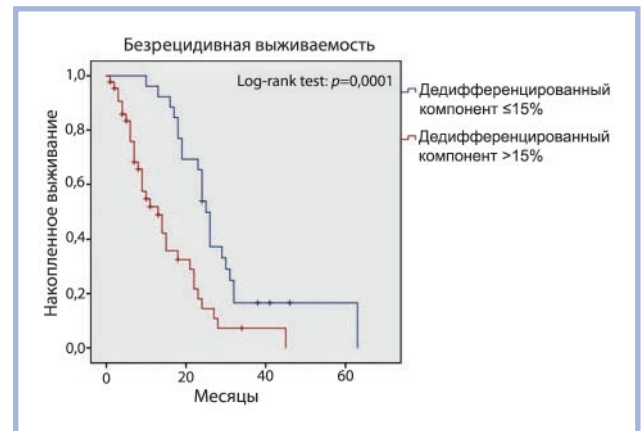


Рис. 3. БРВ пациентов в двух группах сравнения в зависимости от доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС (метод Каплана—Мейера).

Fig. 3. RFS of patients in two comparison groups according to the proportion of the dedifferentiated component in DDLS (Kaplan-Meier method).

ных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15%, чем в группе пациентов с долей такового 15% и менее ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана ОБ в сравниваемых группах составила 91 мес (95% ДИ 82—100) и 29 мес (95% ДИ 17—41), показатель общей 5-летней выживаемости — 69 и 2% соответственно.

БРВ больных также достоверно меньше в группе ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15%, чем в группе с долей такового 15% и менее ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана БРВ в сравниваемых группах была 25 мес (95% ДИ 23—27) и 13 мес (95% ДИ 8—18), показатели двухлетней БРВ — 50 и 9% соответственно.

Частота встречаемости ДДЛПС, G2 и ДДЛПС, G3 составила 72 и 28% в группе с долей дедифференцированного компонента 15% и менее, 64 и 36% в группе больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15%. Достоверных различий в частоте встречаемости G2 и G3 ДДЛПС между двумя группами не выявлено ($p=0,618$).

Вторым этапом проведен анализ зависимости отдаленных результатов лечения от доли дедифференцированного компонента в опухоли в четырех группах сравнения с целью подтверждения нашей гипотезы, основанной на предположении, что при увеличении доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС сокращается ОБ и БРВ.

В 1-ю группу вошли 10 (14%) больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента в опухоли до 5% включительно, во 2-ю группу — 24 (32%) пациента с долей такового от более 5 до 20% включительно. В 3-й группе были 17 (23%) больных с долей дедифференцированного компонента от более 20 до 50% включительно. В 4-ю группу вошли 23 (31%) пациента с долей дедифференцированного компонента более 50%. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОБ и БРВ представлены на рис. 4, 5. Наибольшая ОБ достигнута в группе пациентов с опухолями, доля дедифференцированного компонента в которых до 5%, в то время как самая короткая ОБ отмечена в группе больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 50% ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана ОБ в 1-й группе составила 103 мес (95% ДИ 92—114), во 2-й

группе — 82 мес (95% ДИ 55—109), в 3-й группе — 33 мес (95% ДИ 10—55), в 4-й группе — 21 мес (95% ДИ 18—24). Показатели общей пятилетней выживаемости в 1, 2, 3 и 4-й группах были 67, 52, 6 и 0% соответственно.

Также наибольшая БРВ отмечена при доле дедифференцированного компонента до 5% включительно, в то время как самая короткая БРВ наблюдалась у больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 50% ($p=0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница достигнута между 1-й и 2-й группами ($p=0,046$; log-rank test); 1-й и 3-й группами ($p=0,001$; log-rank test); 2-й и 3-й группами ($p=0,0001$; log-rank test); 2-й и 4-й группами ($p=0,0001$; log-rank test). Между 3-й и 4-й группами статистически значимая разница не достигнута ($p=0,088$; log-rank test). Медиана БРВ в 1-й группе составила 31 мес (95% ДИ 25—37), во 2-й группе — 26 мес (95% ДИ 24—28), в 3-й группе — 14 мес (95% ДИ 6—22), в 4-й группе — 9 мес (95% ДИ 5—13). Показатели двухлетней БРВ в 1, 2, 3 и 4-й группах были 67, 48, 0 и 0% соответственно.

Частота встречаемости ДДЛПС, G2 и ДДЛПС, G3 в группах сравнения составила 75 и 25% для 1-й группы, 65 и 35% для 2-й группы, 63 и 37% для 3-й группы, 70 и 30% для 4-й группы. Достоверных различий в частоте встречаемости G2 и G3 ДДЛПС между группами не выявлено ($p=0,690—1,000$).

Для изучения зависимости частоты висцеральной инвазии прилежащих органов от доли дедифференцированного компонента липосаркомы больные были поделены на две группы сравнения в зависимости от доли (в %) дедифференцированного компонента. В 1-ю группу вошли 28 (38%) больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента 15% и менее. Во 2-ю группу включены 46 (62%) пациентов с долей дедифференцированного компонента более 15%. Частота гистологически подтвержденного врастания опухоли в прилежащие органы в сравниваемых группах была 32% и 63% соответственно.

Затем был проведен анализ частоты врастания в прилежащие органы в зависимости от доли дедифференцированного компонента опухоли в четырех группах больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонен-

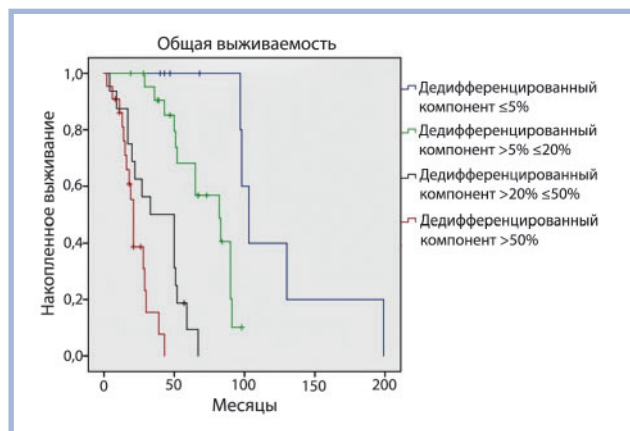


Рис. 4. ОБ пациентов в четырех группах сравнения в зависимости от доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС (метод Каплана—Мейера).

Fig. 4. OS of patients in four comparison groups according to the proportion of the differentiated component in DDLS (Kaplan—Meier method).

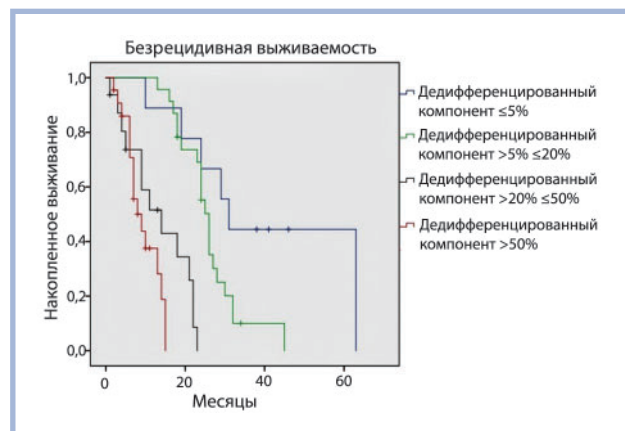


Рис. 5. БРВ пациентов в четырех группах сравнения в зависимости от доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС (метод Каплана—Мейера).

Fig. 5. RFS of patients in four comparison groups according to the proportion of the differentiated component in DDLS (Kaplan—Meier method).

та: <5%; от >5% до <20%; от >20% до <50%; >50% (рис. 6). Частота гистологически подтвержденного врастания опухоли в прилежащие органы в сравниваемых группах была 20, 33, 59 и 78% соответственно.

Обсуждение

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ влияния ряда морфологических параметров ДДЛПС на инвазивный потенциал опухоли и выживаемость больных.

Результаты работы продемонстрировали отсутствие достоверно значимой разницы ОБ и БРВ в зависимости от степени злокачественности ДДЛПС. Этот факт согласуется с TNM-классификацией 8-го издания при стадировании забрюшинных сарком, объединяющей саркомы G2 и G3 в единую группу опухолей высокой степени злокачественности [19].

Обращая внимание на морфологическое разнообразие ДДЛПС, необходимо отметить, что спектр описываемых вариантов гистологического строения дедифференцированного компонента липосаркомы на протяжении более чем 25-летнего периода [3, 6, 9, 12—14] претерпел некоторую эволюцию, не в последнюю очередь связанную с активным использованием молекулярно-генетических методов исследования [4, 5, 8, 15, 20].

Обнаружена зависимость течения и прогноза заболевания от доли дедифференцированного компонента в опухоли. ОБ и БРВ у пациентов с долей дедифференцированного компонента 15% и менее достоверно выше, чем у больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15% ($p=0,0001$). При подразделении пациентов по доле дедифференцированного компонента в опухоли на 4 группы сравнения (<5%; от >5% до <20%; от >20% до <50%; >50%) также обнаружено наличие статистически значимой связи между увеличением доли дедифференцированного компонента и снижением ОБ и БРВ.

Кроме того, продемонстрирована прямая зависимость между увеличением доли дедифференцированного компонента и увеличением частоты врастания ДДЛПС в при-

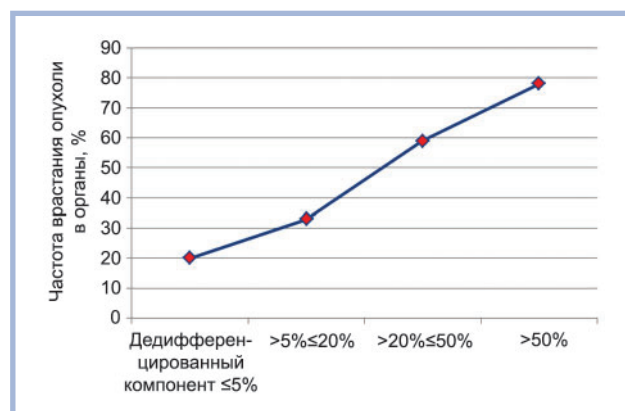


Рис. 6. Зависимость частоты врастания ДДЛПС в органы от доли дедифференцированного компонента (метод Каплана—Мейера).

Fig. 6. Relationship between the frequency of visceral invasion in DDLS and the proportion of the differentiated component in DDLS (Kaplan—Meier method).

лежащие органы. Так, при доле дедифференцированного компонента в опухоли до 5% частота органной инвазии выявляется в 20% случаев, в то время как при доле дедифференцированного компонента 50% и выше — в 78% случаев.

Полученные результаты проанализированы с учетом опыта зарубежных исследователей. Работы, посвященные забрюшинным липосаркомам, немногочисленны и зачастую противоречивы. D. McCormick и соавт. [10] в своем клинко-морфологическом анализе 32 наблюдений ДДЛПС, включающих 15 случаев забрюшинных опухолей, лишь кратко уделяют внимание доле дедифференцированного компонента, отмечая, что она, по всей видимости, не связана с прогнозом заболевания. В исследовании W. Henricks и соавт. [14] с использованием полуколичественной оценки доли дедифференцированного компонента в опухоли у 155 пациентов показано отсутствие раз-

личий в отдаленных результатах у больных с долей дедифференцированного компонента 25% и менее по сравнению с пациентами, у которых таковая составляла более 25%. Причиной этого, возможно, стали неоднородность сравниваемых групп из-за различной локализации ДДЛПС (забрюшинное пространство, мягкие ткани туловища и конечностей, семенной канатик) и особенности методики оценки доли дедифференцированного компонента. Сходным образом F. Elgar и J. Goldblum [21], анализируя долю высокодифференцированного и дедифференцированного компонентов низкой и высокой степени злокачественности в забрюшинных липосарcomaх, также не обнаружили связи с прогнозом. При этом одной из наиболее слабых сторон этого исследования является крайне малая выборка (20 случаев). Немаловажно отметить, что после публикации вышеупомянутых исследований гистологическую классификацию опухолей мягких тканей пересматривали 2 раза (ВОЗ 2002 г., ВОЗ 2013 г.), причем с внесением значимых поправок, требующих реклассификации опухолей, в том числе ДДЛПС.

Е. Fabre-Guillevin и соавт. [22], проводя сравнительный анализ выживаемости 86 больных забрюшинными липосарcomaми, использовали 20% пороговое значение доли дедифференцированного компонента для стратификации группы ДДЛПС. Авторы не обнаружили достоверных различий в пятилетней общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от доли дедифференцированного компонента (до 20%, более 20%). Тем не менее С. Mussi и соавт. [23], изучавшие влияние дедифференцировки в забрюшинных ДДЛПС у 57 больных, показали, что бессобытийная выживаемость была достоверно хуже в группе больных с долей дедифференцированного компонента в опухоли 50% и более, чем в группе с долей дедифференцированного компонента менее 50% ($p=0,024$).

Таким образом, проведенные за последние 25 лет работы различаются как объемом выборки и анатомической локализацией ДДЛПС, так и методиками оценки доли дедифференцированного компонента, что значительно затрудняет сравнение результатов.

Заключение

Настоящее исследование свидетельствует о более агрессивном течении ДДЛПС с уменьшением ОВ и БРВ при нарастании доли дедифференцированного компонента в опухоли. Учитывая гистологическую вариабельность дедифференцированного компонента, продемонстрированную в нашем исследовании и научной литературе, отсутствие влияния степени злокачественности на прогноз, полагаем, что полуколичественная оценка доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС способна служить простым и эффективным морфологическим маркером течения заболевания и прогноза при забрюшинных ДДЛПС. Тем не менее более точная клиническая значимость этого параметра требует дальнейшего исследования.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.Ю. Волков, Н.А. Козлов

Сбор и обработка материала — А.Ю. Волков, Н.А. Козлов, А.М. Строганова, П.П. Архири, Е.Ю. Антонова

Статистическая обработка данных — А.Ю. Волков

Написание текста — А.Ю. Волков, Н.А. Козлов

Редактирование — С.Н. Неред, И.С. Стилиди, С.А. Привезенцев

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg*. 2006;244(3):381-391. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000234795.98607.00>
- Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, eds. *WHO Classification of tumours of soft tissue and bone*. 4th ed. Lyon: IARC; 2013.
- Coindre JM, Pedetour F, Aurias A. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch*. 2010;456(2):167-179. <https://doi.org/10.1007/s00428-009-0815-x>
- Beird HC, Wu CC, Ingram DR, Wang WL, Alimohamed A, Gumbs C, Little L, Song X, Feig BW, Roland CL, Zhang J, Benjamin RS, Hwu P, Lazar AJ, Futreal PA, Somaiah N. Genomic profiling of dedifferentiated liposarcoma compared to matched well-differentiated liposarcoma reveals higher genomic complexity and a common origin. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2018;4(2):a002386. <https://doi.org/10.1101/mcs.a002386>
- Dei Tos AP. Liposarcomas: diagnostic pitfalls and new insights. *Histopathology*. 2014;64(1):38-52. <https://doi.org/10.1111/his.12311>
- Sioletic S, Dal Cin P, Fletcher CD, Hornick JL. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas with prominent myxoid stroma: analysis of 56 cases. *Histopathology*. 2013;62(2):287-293. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04348.x>
- Hisaoka M, Morimitsu Y, Hashimoto H, Ishida T, Mukai H, Satoh H, Motoi T, Machinami R. Retroperitoneal liposarcoma with combined well-differentiated and myxoid malignant fibrous histiocytoma-like myxoid areas. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(12):1480-1492. <https://doi.org/10.1097/00000478-199912000-00005>
- Meis-Kindblom JM, Sjögren H, Kindblom LG, Peydró-Mellquist A, Röijer E, Aman P, Stenman G. Cytogenetic and molecular genetic analyses of liposarcoma and its soft tissue simulators: recognition of new variants and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;439(2):141-151. <https://doi.org/10.1007/s004280100423>
- Fanburg-Smith JC, Miettinen M. Liposarcoma with meningothelial-like whorls: a study of 17 cases of a distinctive histological pattern associated with dedifferentiated liposarcoma. *Histopathology*. 1998;33(5):414-424. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.1998.00536.x>
- McCormick D, Mentzel T, Beham A, Fletcher CD. Dedifferentiated liposarcoma. Clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(12):1213-1223. <https://doi.org/10.1097/00000478-199412000-00004>
- Lucas DR, Shukla A, Thomas DG, Patel RM, Kubat AJ, McHugh JB. Dedifferentiated liposarcoma with inflammatory myofibroblastic tumor-like features. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(6):844-851. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181db34d8>

12. Nascimento AG, Kurtin PJ, Guillou L, Fletcher CD. Dedifferentiated liposarcoma: a report of nine cases with a peculiar neural-like whorling pattern associated with metaplastic bone formation. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(8):945-955. <https://doi.org/10.1097/00000478-199808000-00004>
13. Evans HL, Khurana KK, Kemp BL, Ayala AG. Heterologous elements in the dedifferentiated component of dedifferentiated liposarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(11):1150-1157. <https://doi.org/10.1097/00000478-199411000-00009>
14. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(3):271-281. <https://doi.org/10.1097/00000478-199703000-00002>
15. Thway K, Robertson D, Thway Y, Fisher C. Dedifferentiated liposarcoma with meningotheial-like whorls, metaplastic bone formation, and CDK4, MDM2, and p16 expression: a morphologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(3):356-363. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31820832c1>
16. Binh MB, Guillou L, Hostein I, Château MC, Collin F, Aurias A, Binh BN, Stoeckle E, Coindre JM. Dedifferentiated liposarcomas with divergent myosarcomatous differentiation developed in the internal trunk: a study of 27 cases and comparison to conventional dedifferentiated liposarcomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(10):1557-1566. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31804b4109>
17. Mariño-Enríquez A, Fletcher CD, Dal Cin P, Hornick JL. Dedifferentiated liposarcoma with «homologous» lipoblastic (pleomorphic liposarcoma-like) differentiation: clinicopathologic and molecular analysis of a series suggesting revised diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(8):1122-1131. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181e5dc49>
18. Rubin BP, Cooper K, Fletcher CD, Folpe AL, Gannon FH, Hunt JL, Lazar AJ, Montag AG, Peabody TD, Pollock RE, Reith JD, Qualman SJ, Rosenberg AE, Weiss SW, Krausz T; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of soft tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(4):e31-39. <https://doi.org/10.1043/1543-2165-134.4.e31>
19. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2017.
20. Thway K, Jones RL, Noujaim J, Zaidi S, Miah AB, Fisher C. Dedifferentiated liposarcoma: updates on morphology, genetics, and therapeutic strategies. *Adv Anat Pathol*. 2016;23(1):30-40. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000101>
21. Elgar F, Goldblum JR. Well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum: a clinicopathologic analysis of 20 cases, with particular attention to the extent of low-grade dedifferentiation. *Mod Pathol*. 1997;10(2):113-120.
22. Fabre-Guillevin E, Coindre JM, Somerhausen Nde S, Bonichon F, Stoeckle E, Bui NB. Retroperitoneal liposarcomas: follow-up analysis of dedifferentiation after clinicopathologic reexamination of 86 liposarcomas and malignant fibrous histiocytomas. *Cancer*. 2006;106(12):2725-2733.
23. Mussi C, Collini P, Miceli R, Barisella M, Mariani L, Fiore M, Casali PG, Gronchi A. The prognostic impact of dedifferentiation in retroperitoneal liposarcoma: a series of surgically treated patients at a single institution. *Cancer*. 2008;113(7):1657-1665. <https://doi.org/10.1002/cncr.23774>

Поступила 14.05.2020

Received 14.05.2020

Принята в печать 16.06.2020

Accepted 16.06.2020

Рабдомиосаркомы: структурное распределение и анализ иммуногистохимического профиля

© Г.К. БОТИРАЛИЕВА¹, А.С. ШАРЛАЙ², В.Ю. РОШИН², И.В. СИДОРОВ², Д.М. КОНОВАЛОВ^{2, 3}

¹ООО «Ipsium Pathology», Ташкент, Республика Узбекистан;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рабдомиосаркома (РМС) — злокачественная опухоль мягких тканей, происходящая из примитивных мезенхимальных клеток. Наиболее часто встречается у детей.

Цель исследования — качественная и количественная оценка экспрессии транскрипторных миогенных факторов на большой выборке, выявление потенциальных фенотипических различий, а также оценка распространенности и частоты встречаемости таких aberrантных маркеров, как ALK, PAX5, WT1, PCK, CAM5.2, SIX1 и Synaptophysin.

Материал и методы. В исследование включены 202 образца опухолевой ткани. Из полученного объема материала собраны 5 мультиблоков (tissue microarray) для проведения последующих гистологических и иммуногистохимических исследований.

Результаты. Эмбриональная рабдомиосаркома (ЭРМС) диагностирована в 103 случаях, альвеолярная рабдомиосаркома (АРМС) — в 80 случаях, веретеноклеточная/склерозирующая рабдомиосаркома (ВРМС) обнаружена в 16 случаях, эпителиоидная рабдомиосаркома (ЭпРМС) диагностирована у 2 пациентов. Экспрессия Myogenin и MyoD1 выявлена во всех исследуемых образцах ткани рабдомиосарком. Для АРМС более характерна интенсивность реакции 1+ и 2+, в то же время более 50% случаев ЭРМС, ВРМС и ЭпРМС характеризуются интенсивностью реакции на уровне 1+. Экспрессию ALK исследовали с применением клонов D5F3 и p80. Клон D5F3 показал более интенсивную реакцию по сравнению с клоном p80 ($p < 0,05$). Экспрессия маркера PAX5 отмечена в 13 из 75 случаев АРМС. Экспрессия WT1 и SIX1 выявлена во всех группах РМС.

Заключение. Морфологическая диагностика РМС требует тщательной оценки всех перечисленных факторов, особенно принимая во внимание вариативность экспрессии миогенных транскрипторных факторов и высокий уровень aberrантности фенотипа.

Ключевые слова: рабдомиосаркома, иммуногистохимический профиль, ALK, myogenin, MyoD1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ботиралиева Г.К. — <https://orcid.org/0000-0001-6384-7645>

Шарлай А.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>

Рошин В.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

Сидоров И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

Коновалов Д.М. — <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>; e-mail: dmk_nadf@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Коновалов Д.М. — e-mail: dmk_nadf@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ботиралиева Г.К., Шарлай А.С., Рошин В.Ю., Сидоров И.В., Коновалов Д.М. Рабдомиосаркомы: структурное распределение и анализ иммуногистохимического профиля. *Архив патологии*. 2020;82(5):33–41. <https://doi.org/10.17116/patol20208205133>

Rhabdomyosarcomas: structural distribution and analysis of an immunohistochemical profile

© G.K. BOTIRALIEVA¹, A.S. SHARLAI², V.Yu. ROSHCHIN², I.V. SIDOROV², D.M. KONOVALOV^{2, 3}

¹Ipsium Pathology LLC, Tashkent, Republic of Uzbekistan;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

Rhabdomyosarcoma (RMS) is a malignant soft tissue tumor originating from primitive mesenchymal cells, which is most common in children.

Objective. To qualitatively and quantitatively assess the expression of myogenic transcription factors on a large sample, to identify potential phenotypic differences, and to estimate the distribution and frequency of aberrant markers, such as ALK, PAX5, WT1, PCK, CAM5.2, SIX1, and Synaptophysin.

Material and methods. The investigation included 202 tumor tissue samples. Five tissue microarrays were assembled from the obtained material for subsequent histological and immunohistochemical studies.

Results. Embryonal RMS (ERMS) was diagnosed in 103 cases; alveolar RMS (ARMS) was detected in 80; spindle-cell/sclerosing RMS (SRMS) was found in 16 cases; epithelioid RMS (EpiRMS) was diagnosed in 2 patients. The expression of Myogenin

and MyoD1 was detected in all the examined RMS tissue samples. ARMS was more characterized by staining at 1+ and 2+ intensities; at the same time, more than 50% of ERMS, SRMS, and EpiRMS cases showed staining at 1+ intensity. ALK expression was investigated using the D5F3 and p80 clones. The D5F3 clone displayed a higher staining intensity than the p80 clone ($p < 0.05$). The expression of PAX5 was observed in 13 of 75 ARMS cases. That of WT1 and SIX1 was found in all RMS groups.

Conclusion. The morphological diagnosis of RMS requires a careful assessment of all of the above factors, especially taking into account the variability in the expression of myogenic transcription factors and the high level of phenotypic aberration.

Keywords: rhabdomyosarcoma, immunohistochemical profile, ALK, myogenin, MyoD1.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Botiraliyeva G.K. — <https://orcid.org/0000-0001-6384-7645>

Sharlai A.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>

Roshchin V.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

Sidorov I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

Konovalov D.M. — <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>; e-mail: dmk_nadf@mail.ru

Corresponding author: Konovalov D.M. — e-mail: dmk_nadf@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Botiraliyeva GK, Sharlai AS, Roshchin VYu, Sidorov IV, Konovalov DM. Rhabdomyosarcomas: structural distribution and analysis of an immunohistochemical profile. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(5):33–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20208205133>

Рабдомиосаркома (РМС) — наиболее распространенная солидная опухоль у детей [1]. РМС составляет 45–60% среди мягкотканых сарком и 5–10% среди всех солидных опухолей у детей [2]. Гистологическая диагностика базируется на данных, полученных при морфологическом, иммуногистохимическом и ультраструктурном исследовании биоптата опухоли [3]. В настоящий момент существует несколько классификаций РМС, но наиболее используемой является классификация ВОЗ, которая включает эмбриональную (ЭРМС), альвеолярную (АРМС), веретенноклеточную/склерозирующую (ВРМС) и плеоморфную (ПРМС) [4, 5]. В 2011 г. группа исследователей описала эпителиоидную рабдомиосаркому (ЭпРМС), которая в настоящее время не включена в классификацию ВОЗ, но рассматривается специалистами как отдельная единица [6, 7]. Кроме того, в 2019 г. была описана новая внутрикостная РМС, для которой характерна аномальная транслокация EWSR1/FUS-TFCP2 [8].

Каждая из РМС определяется как самостоятельная нозологическая форма с индивидуальными особенностями гистологического строения, вариантами иммунофенотипа, генетическими основами и, что является важным следствием, различным клиническим течением и прогнозом [9].

Корректная диагностика РМС требует применения широкого спектра методик, включая иммуногистохимические и генетические исследования (FISH, PCR), однако классические гистологические исследования информативны до определенной степени и недостаточны. Долгое время традиционными маркерами для иммуногистохимической идентификации РМС являлись общие маркеры мезенхимальной дифференцировки и маркеры, ассоциированные с промежуточными филаментами мышечной ткани, — виментин, мышечно-специфический актин (MSA, muscle specific actin), Myosin и Myoglobin. [10, 11]. В то же время эти маркеры не обладают необходимой специфичностью для РМС в связи с присутствием данных белков в ряде иных опухолей. Ядерные транскрипторные факторы, участвующие в миогенезе, такие как MyoD (myf3) и Myogenin (myf4), имеют высокую чувствительность и специфичность и нашли широкое диагностическое применение относительно недавно. Практически во всех случаях РМС отмечается ядерная экспрессия миогенных транскриптор-

ных факторов, в то время как в зрелой здоровой мышечной ткани экспрессия MyoD1 и Myogenin не обнаружена, поскольку действие этих факторов в норме ограничено событиями эмбриогенеза [12, 13].

В то же время РМС демонстрируют экспрессию маркеров, не свойственных мышечной ткани и принадлежащих к иным линиям дифференцировки, что может быть связано с дивергентностью дифференцировки опухолевой ткани [14–17].

Цель работы — качественная и количественная оценка экспрессии транскрипторных миогенных факторов на большой выборке случаев РМС, выявление потенциальных фенотипических различий у разных РМС, а также оценка распространенности и частоты встречаемости aberrантных маркеров, в частности ALK, PAX5, WT1, PCK, CAM5.2, SIX1 и Synaptophysin, в тканях РМС.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов, у которых за период с 2013 по 2019 г. был верифицирован диагноз рабдомиосаркомы.

На основании полученных сопроводительных документов и результатов исследования микроскопических препаратов из архива отделения были отобраны 250 парафиновых блоков материала, поступившего от пациентов с РМС. Вместе с парафиновыми блоками для каждого случая проведен подбор гистологических стекол, окрашенных гематоксилином и эозином. Диагноз РМС и ее вариант как критерий отбора в исследование повторно определяли три специалиста независимо друг от друга. Отбор архивного материала осуществлялся в соответствии с требованиями этического комитета учреждения и информированным добровольным согласием на исследование пациентов или их представителей. Всего в исследование включены 202 образца опухолевой ткани, 48 образцов исключены из выборки по техническим или иным причинам. Подготовку к микродиссекции опухолевого материала из парафиновых блоков проводили под контролем среза, окрашенного гематоксилином и эозином.

Из полученного объема материала собраны 5 мультиблоков (tissue microarray) для проведения последующих ис-

следований. Материал в блоках картирован с использованием заведомо чужеродных контролей.

Техническую часть исследования осуществляли с помощью EverBio AutoTiss 10C (EverBio Technology Inc., Тайвань), автоматизированной системы для создания тканевых матриц (ТМА) на блоках-реципиентах. Диаметр используемого панча (core) — 2 мм. На полученных серийных срезах ТМА проводили иммуногистохимическое исследование экспрессии Myogenin, MyoD1, ALK (с использованием клонов антител D5F3 и p80), PAX5, WT1, PCK, Synaptophysin, CAM5.2, SIX1.

Интенсивность иммуногистохимических реакций с антигенами ALK (D5F3 и p80), PAX5, WT1, PCK, Synaptophysin, CAM5.2, SIX1 оценивали качественным способом (наличие/отсутствие реакции).

Результаты иммуногистохимической реакции с антителами к транскрипционным факторам Myogenin и MyoD1 оценивали по балльной шкале от 0 до 3, учитывая выраженность ядерной реакции: 0 — отсутствие реакции (0% клеток с позитивной реакцией), 1 — слабая реакция (менее 30% экспрессирующих клеток), 2 — умеренная реакция (30—70% экспрессирующих клеток), 3 — сильная реакция (более 70% экспрессирующих клеток). Также осуществлен анализ экспрессии Myogenin и MyoD1 с помощью программного обеспечения Aperio ImageScope 12.3.3 (Leica Biosystems, США). Алгоритм анализа продемонстрирован на **рис. 1**.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 13.0. (StatSoft, Россия). При сравнении исследуемых групп по категориальным при-

знакам использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-патологическая характеристика пациентов с РМС, включенных в исследование, приведена в **табл. 1**. РМС была диагностирована у 88 лиц женского пола и у 114 лиц мужского пола в возрасте от 16 дней до 18 лет (медиана возраста составила 5,6 года). В группу исследования вошли 10 детей в возрасте до 1 года, 190 детей в возрасте от 1 года до 18 лет и 2 взрослых пациента (32 и 44 года). Наиболее часто первичная опухоль локализовывалась в области головы и шеи (у 69 пациентов), в урогенитальном тракте (у 44 пациентов), в мягких тканях нижних и верхних конечностей опухоль располагалась у 22 и 16 пациентов соответственно. Другие анатомические области (туловище, грудная клетка, брюшная полость, забрюшинное пространство и таз) были вовлечены реже. У 7 пациентов опухоль затрагивала несколько анатомических областей, а у 11 пациентов локализация опухоли была неизвестна.

ЭРМС была диагностирована в 103 случаях, АРМС — в 80 случаях, ВРМС обнаружена в 16 случаях, ЭпРМС — в 2 случаях. В 1 случае вследствие недостаточного количества гистологического материала не удалось точно верифицировать вариант РМС. Наиболее частая локализация ЭРМС — урогенитальный тракт (39%) и область головы и шеи (34%). АРМС в 28% случаев диагностирована в об-

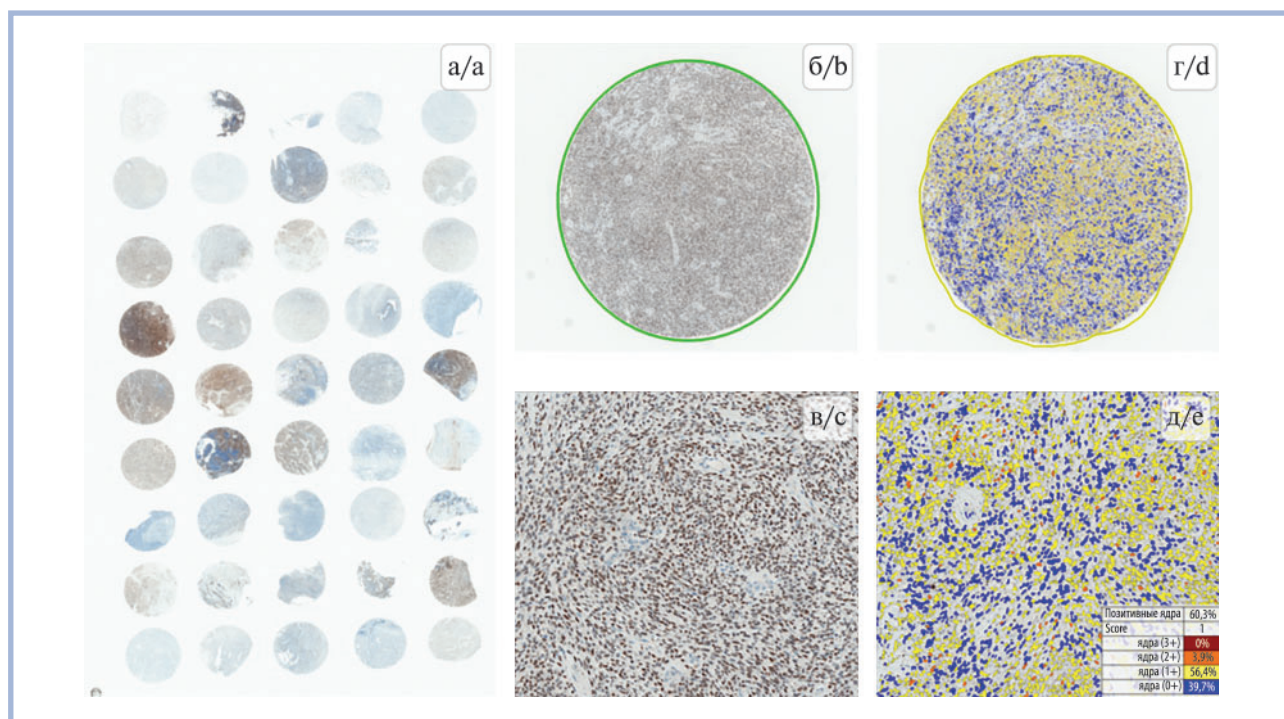


Рис. 1. Алгоритм анализа экспрессии миогенных транскрипторных факторов (на примере Myogenin).

а — общий вид среза исследуемой ТМА-матрицы, окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$; б, в — выделение области интереса, б — $\times 200$, в — $\times 400$; г, д — анализ экспрессии Myogenin в клеточных ядрах с применением математического алгоритма Nuclear v9, г — $\times 200$, д — $\times 400$.

Fig. 1. Algorithm for analyzing the expression of myogenic transcription factors (example: Myogenin).

a — general view of an investigated TMA matrix sections, H&E staining, $\times 20$; b, c — delineation of an area of interest, b — $\times 200$, c — $\times 400$; d, e — analysis of Myogenin expression in cell nuclei, by using the Nuclear v9 mathematical algorithm, d — $\times 200$, e — $\times 400$.

Таблица 1. Клинико-патологическая характеристика пациентов с РМС

Характеристика	Количество пациентов, абс. (%)
Возраст, годы:	
младше 1 года	10 (5)
1—18	190 (94)
старше 18	2 (1)
Пол:	
мужской	114 (56)
женский	88 (44)
Локализация опухоли:	
область головы и шеи	69 (34)
верхняя конечность	16 (8)
нижняя конечность	22 (11)
туловище	3 (2)
грудная клетка	3 (2)
забрюшинное пространство	7 (3)
область таза	8 (4)
урогенитальный тракт	44 (22)
брюшная полость	12 (6)
вовлечение нескольких анатомических областей	7 (3)
локализация неизвестна	11 (5)
Вариант РМС:	
ЭРМС	103 (51)
АРМС	80 (40)
ВРМС	16 (8)
ЭпРМС	2 (1)
БДУ	1 (0)

ласти головы и шеи, верхние и нижние конечности были затронуты в 15 и 19% случаев соответственно. Для ВРМС характерными локализациями оказались область головы и шеи (31%) и уrogenитальный тракт (25%). Более подробное распределение РМС по анатомическим областям отражено в **табл. 2**.

Результаты иммуногистохимических исследований приведены в **табл. 3—6** и проиллюстрированы на **рис. 2—6**. Ввиду технических особенностей проведения исследований с применением тканевых матриц некоторое количество образцов было утрачено. Таким образом, иммуногистохимические исследования проведены на 75 образцах АРМС из 80, на 87 образцах ВРМС из 103. От 0 до 2 образцов ВРМС в зависимости от исследуемого маркера были утеряны, что отражено в **табл. 3—6**. Для двух образцов ЭпРМС удалось исследовать экспрессию лишь миогенных транскрипторных факторов, ALK и SIX1.

Экспрессия Myogenin и MyoD1 выявлена во всех исследуемых образцах ткани РМС. Для АРМС более характерна интенсивность реакции 1+ и 2+, в то же время более 50% случаев ЭРМС, ВРМС и ЭпРМС характеризуются интенсивностью реакции на уровне 1+ (**см. рис. 4 и 5**).

Экспрессию ALK исследовали с применением клонов D5F3 и p80. Клон D5F3 показал более интенсивную реакцию по сравнению с клоном p80 (**см. рис. 4**). Помимо этого наибольшее количество случаев с позитивной реакцией также обнаружено при помощи клона D5F3: в 25 из 87 случаев ЭРМС, в 43 из 75 случаев АРМС, в 3 из 16 случаев ВРМС и во всех случаях ЭпРМС. При использовании клона p80 позитивная реакция отмечена в 4 из 87 случаев ЭРМС, в 7 из 75 случаев АРМС, во всех случаях ЭпРМС. В образцах ВРМС позитивной реакции с помощью клона p80 не выявлено. Разница чувствительности к экспрессии

Таблица 2. Локализация рабдомиосаркомы

Локализация	Количество пациентов			
	ЭРМС	АРМС	ВРМС	ЭпРМС
Область головы и шеи	40/103	22/80	5/16	1/2
Верхняя конечность	1/103	12/80	3/16	—
Нижняя конечность	6/103	15/80	1/16	—
Туловище	1/103	2/80	—	—
Грудная клетка	—	2/80	1/16	—
Забрюшинное пространство	6/103	—	1/16	—
Область таза	—	7/80	1/16	—
Уrogenитальный тракт	35/103	6/80	4/16	—
Брюшная полость	9/103	3/80	—	—
Несколько анатомических областей	2/103	4/80	—	1/2
Локализация неизвестна	3/103	7/80	1/16	—

Таблица 3. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии MyoD1 (myf3) в ткани РМС

Вариант РМС	Число позитивных образцов	Интенсивность реакции		
		1+	2+	3+
Альвеолярная (n=75)	75	32	35	8
Эмбриональная (n=87)	87	54	28	5
Веретеноклеточная/склерозирующая (n=14)	14	8	3	3
Эпителиоидная (n=1)	1	1	0	0

Таблица 4. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии Myogenin (myf4) в ткани РМС

Вариант РМС	Число позитивных образцов	Интенсивность реакции		
		1+	2+	3+
Альвеолярная (n=75)	75	35	35	5
Эмбриональная (n=87)	87	69	16	2
Веретеночлесточная/склерозирующая (n=15)	15	13	2	0
Эпителиоидная (n=1)	1	1	0	0

Таблица 5. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии аберрантных маркеров в ткани РМС

Вариант РМС	Количество позитивных образцов							
	ALK (D5F3)	ALK (p80)	PAX5	PCK	WT1	SYP	CAM5.2	SIX1
Эмбриональная	25/87	4/87	0/87	12/87	15/87	9/87	0/87	77/87
Альвеолярная	43/75	7/75	13/75	20/75	15/75	12/75	0/75	62/75
Веретеночлесточная/склерозирующая	3/14	0/14	0/14	2/14	1/14	0/14	1/14	8/14
Эпителиоидная	2/2	2/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2

Таблица 6. Результаты исследования паттерна экспрессии ALK в ткани РМС

Вариант РМС	Количество образцов с фокальной/диффузной экспрессией	
	ALK (D5F3)	ALK (p80)
Эмбриональная	16/25	3/4
Альвеолярная	22/43	5/7
Веретеночлесточная/склерозирующая	1/3	—
Эпителиоидная	0/2	0/2

ALK в пользу клона D5F3 оказалась статистически значимой ($p < 0,05$). Отмечена как диффузная, так и фокальная экспрессия ALK в ткани РМС, причем для АРМС и ЭРМС фокальный паттерн экспрессии встречался в 50% образцов или более с положительной реакцией (см. табл. 5). В ткани ВРМС фокальная экспрессия отмечена лишь в 1 случае, а в образцах ЭпРМС фокальный паттерн не обнаружен.

Экспрессия PAX5 выявлена в 13 из 75 случаев АРМС (см. рис. 6). В образцах ЭРМС, ВРМС и ЭпРМС экспрессия не отмечена.

Положительная реакция с анти-РСК определена в 12 из 87 случаев ЭРМС, в 20 из 75 случаев АРМС и в 2 из 14 образцов ВРМС. Статистически значимой разницы в экспрессии РСК между исследуемыми группами не обнаружено.

Экспрессия WT1 выявлена в 15 из 87 образцов ЭРМС, в 15 из 75 образцов АРМС и в 1 из 14 образцов ВРМС. Значимой разницы в экспрессии между группами также не было.

Позитивная реакция с антителами к Synaptophysin отмечена в 9 из 87 случаев ЭРМС и в 12 из 75 случаев АРМС. Разница в экспрессии между ЭРМС и АРМС не выявлена.

В 73% всех случаев РМС определена экспрессия SIX1: в 77 из 87 образцов ЭРМС, в 62 из 75 образцов АРМС, в 8 из 14 образцов ВРМС и в 1 из 2 образцов ЭпРМС. Значимой разницы в экспрессии между вариантами РМС не обнаружено.

Экспрессия CAM5.2 выявлена лишь в 1 образце исследуемой выборки.

Обсуждение

Диагностика РМС как наиболее частой мягкотканной саркомы у детей требует тщательного дифференцированного подхода. В качестве чувствительных и специфичных маркеров РМС предложены миогенные транскрипторные регуляторные факторы, в частности Myogenin (myf4) и MyoD1 (myf3). В нашем исследовании все 202 образца имели позитивную ядерную экспрессию обоих маркеров. Причем для АРМС характерна более выраженная качественная и количественная положительная иммуногистохимическая реакция, что согласуется с опубликованными данными [18–20].

Экспрессия аберрантных маркеров наблюдалась в разном соотношении во всех случаях РМС. Это свидетельствует о том, что в определенных ситуациях, сопряженных с нетипичной гистологической картиной, вариантной локализацией и низким уровнем экспрессии миогенных транскрипторных факторов, может произойти диагностическая ошибка.

При этом корреляции между вариантом РМС и определенным аберрантным маркером не обнаружено. Показано, что исследование экспрессии ALK с помощью клона D5F3 позволяет лучше визуализировать и выявлять большее количество позитивных образцов ($p < 0,05$).

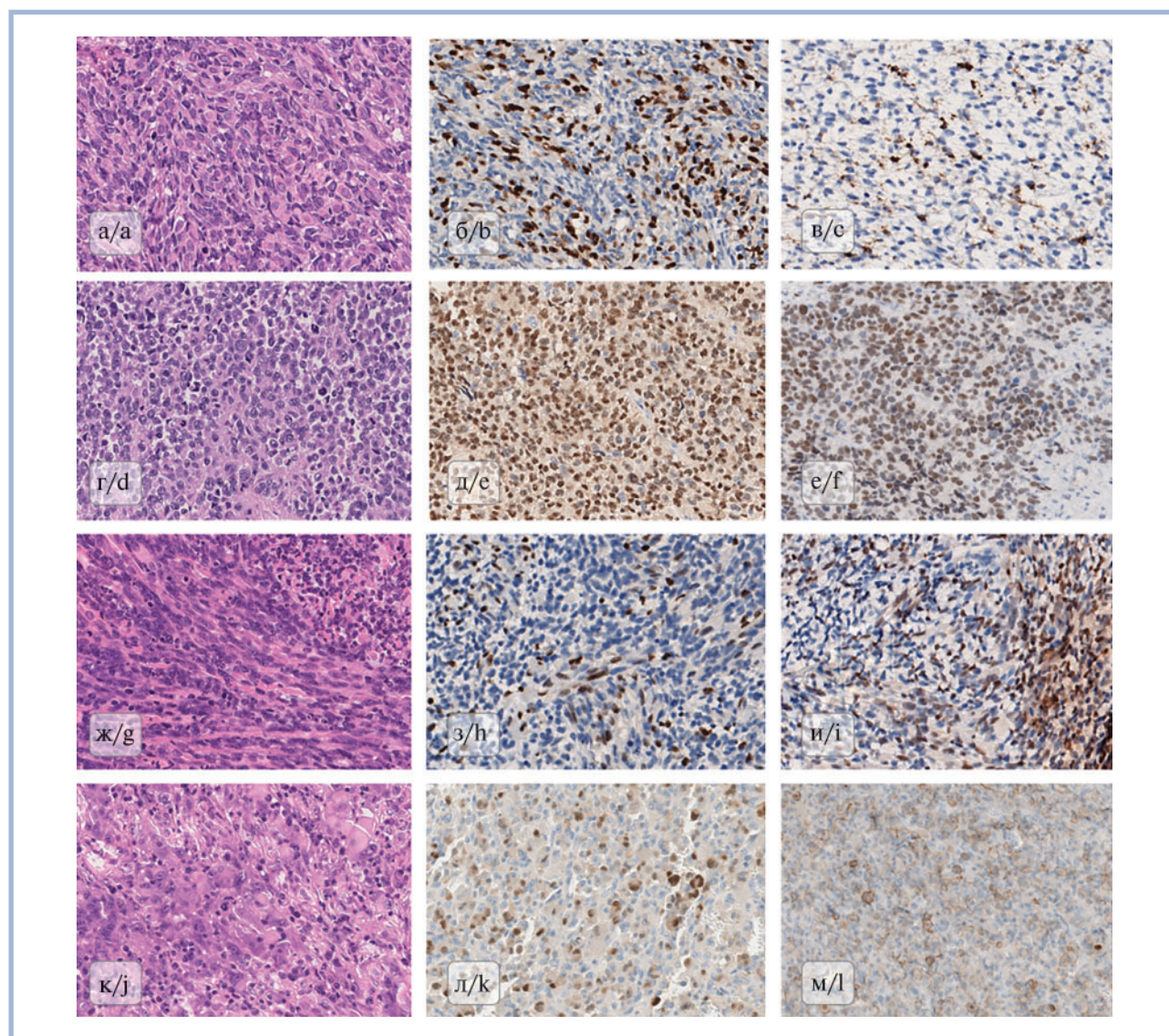


Рис. 2. Морфологическая картина различных вариантов РМС.

а—в — эмбриональная рабдомиосаркома (ЭРМС); г—е — альвеолярная рабдомиосаркома (АРМС); ж—и — веретенноклеточная/склерозирующая рабдомиосаркома (ВРМС); г—м — эпителиоидная рабдомиосаркома (ЭпРМС).

а, г, ж, к — окраска гематоксилином и эозином; б, д, з, л — экспрессия myf3; в, е, и, м — экспрессия myf4. а—м — $\times 400$.

Fig. 2. Morphological pattern of different types of RMS.

а—с — embryonal RMS (ERMS); д—ф — alveolar RMS (ARMS); г—и — spindle-cell/sclerosing RMS (SRMS); ж—л — epithelioid RMS (EpiRMS).

а, д, г, ж — H&E staining; б, е, и, к — myf3 expression; в, ф, и, л — myf4 expression. а—л — $\times 400$.

Кроме того, для АРМС выявлена устойчивая закономерность между уровнем экспрессии ALK D5F3 и миогенных транскрипторных факторов. Во всех случаях АРМС с фокальной экспрессией ALK D5F3 наблюдался преимущественно низкий или умеренный уровень активности анти-Myogenin и анти-MyoD1.

Экспрессия маркера PAX5 при иммуногистохимическом исследовании обнаружена исключительно у пациентов с АРМС, что, вероятно, объясняется близостью расположения гена *PAX5* и региона транслокационной нестабильности *PAX3/7—FOXO1*, приводящей к его активации [15, 21].

Экспрессия WT1 обнаружена в образцах АРМС, ЭРМС и ВРМС. В ряде публикаций такое обстоятельство рассматривается как фактор благоприятного прогноза [22, 23].

Любопытным оказался факт экспрессии маркера SIX1 в 80—95% всех случаев РМС. Транскрипторный фактор SIX1 положительно регулирует экспрессию PAX-3/7 на всех этапах развития мышечной клетки. Его значение в опухолевой ткани в настоящий момент неизвестно [24].

Несмотря на идентичность названия различных форм РМС, каждая из них нормативно, биологически, гистологически, фенотипически и клинически является самостоятельной нозологической формой. Морфологическая диагностика требует тщательной оценки всех перечисленных факторов, особенно принимая во внимание вариативность экспрессии миогенных транскрипторных факторов и высокий уровень aberrантности фенотипа.

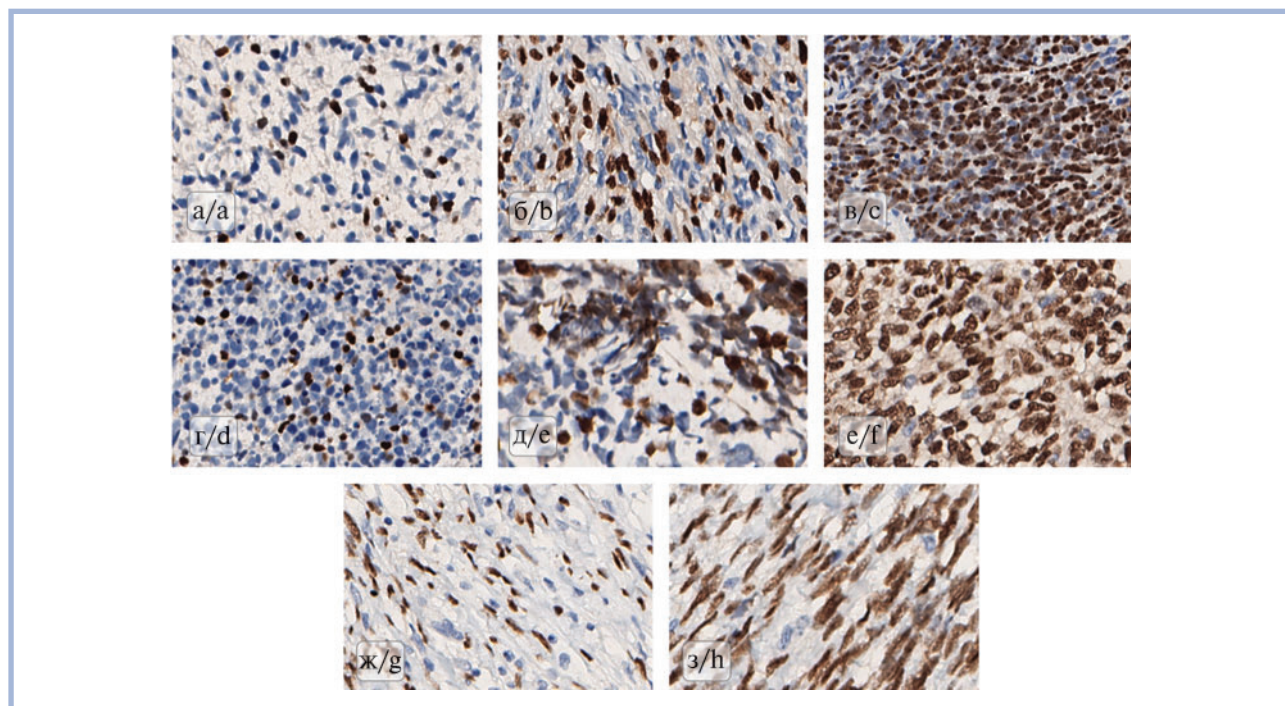


Рис. 3. Иммуногистохимическая картина экспрессии миогенина в ткани РМС.

ЭРМС с иммунореактивностью 1+ (а), 2+ (б) и 3+ (в); АРМС с иммунореактивностью 1+ (г), 2+ (д) и 3+ (е); ВРМС с иммунореактивностью 1+ (ж) и 2+ (з). а—з — $\times 600$.

Fig. 3. Immunohistochemical pattern of Myogenin expression in RMS tissue.

ERMS with immunoreactivity 1+ (a), 2+ (b) and 3+ (c); ARMS with immunoreactivity 1+ (d), 2+ (e) and 3+ (f); SRMS with immunoreactivity 1+ (g), 2+ (h). а—h — $\times 600$.

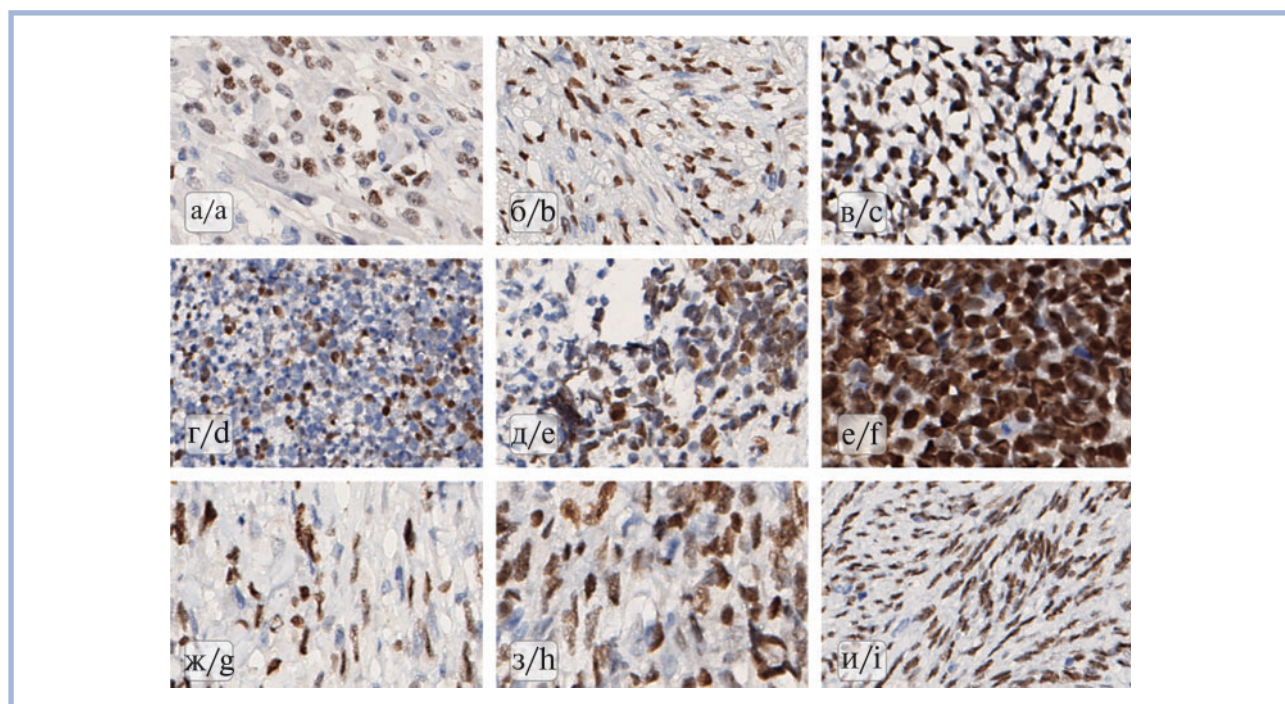


Рис. 4. Иммуногистохимическая картина экспрессии MyoD1 в ткани РМС.

ЭРМС с иммунореактивностью 1+ (а), 2+ (б) и 3+ (в); АРМС с иммунореактивностью 1+ (г), 2+ (д) и 3+ (е); ВРМС с иммунореактивностью 1+ (ж), 2+ (з) и 3+ (и). а—и — $\times 600$.

Fig. 4. Immunohistochemical pattern of MyoD1 expression in RMS tissue.

ERMS with immunoreactivity 1+ (a), 2+ (b) and 3+ (c); ARMS with immunoreactivity 1+ (d), 2+ (e) and 3+ (f); SRMS with immunoreactivity 1+ (g), 2+ (h), and 3+ (i). а—i — $\times 600$.

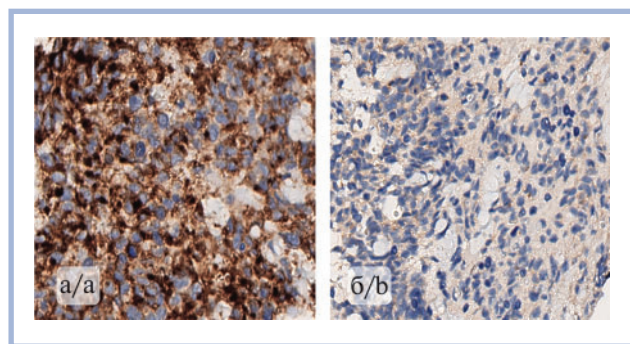


Рис. 5. Иммуногистохимическая картина экспрессии ALK в ткани РМС.

а — клон D5F3, $\times 600$; б — клон p80, $\times 400$.

Fig. 5. Immunohistochemical pattern of ALK 1 expression in RMS tissue.

а — D5F3 clone, $\times 600$; б — p80 clone, $\times 400$.

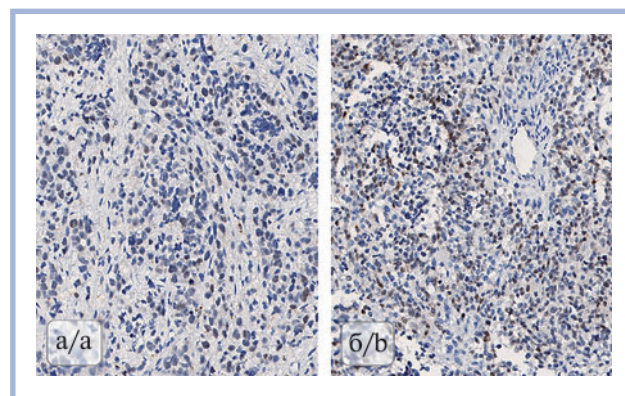


Рис. 6. Иммуногистохимическая картина экспрессии PAX5 в ткани АРМС, $\times 200$.

Fig. 6. Immunohistochemical pattern of PAX5 expression in RMS tissue, $\times 200$.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Г.К. Ботиралиева, Д.М. Коновалов

Сбор и обработка материала — Г.К. Ботиралиева, В.Ю. Рошин, И.В. Сидоров

Статистическая обработка — А.С. Шарлай

Написание текста — А.С. Шарлай, Г.К. Ботиралиева, И.В. Сидоров

Редактирование — Д.М. Коновалов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- O'Shea PA. *Myogenic tumors of soft tissue*. In: Coffin CM, Dehner LP, eds. Pediatric soft tissue tumors. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
- Harms D. Soft tissue sarcomas in the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Curr Top Pathol*. 1995;89:31-45. https://doi.org/10.1007/978-3-642-77289-4_3
- Parham DM, Barr FG. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Adv Anat Pathol*. 2013;20(6):387-397. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3182a92d0d>
- Parham DM. Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. *Mod Pathol*. 2001;14(5):506-514. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880437>
- Weiss SW, Goldblum JR. *General considerations*. In: Weiss SW, Goldblum JR, eds. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. St Louis: Mosby; 2001.
- Jo VY, Mariño-Enríquez A, Fletcher CD. Epithelioid rhabdomyosarcoma: clinicopathologic analysis of 16 cases of a morphologically distinct variant of rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(10):1523-1530. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31822e0907>
- Zin A, Bertorelle R, Dall'Igna P, Manzitti C, Gambini C, Bisogno G, Rosolen A, Alaggio R. Epithelioid rhabdomyosarcoma: a clinicopathologic and molecular study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(4):E256. <https://doi.org/10.1097/PAS.000000000000105>
- Agaram NP, Zhang L, Sung YS, Cavalcanti MS, Torrence D, Wexler L, Francis G, Sommerville S, Swanson D, Dickson BC, Suurmeijer AJH, Williamson R, Antonescu CR. Expanding the spectrum of intraosseous rhabdomyosarcoma: correlation between 2 distinct gene fusions and phenotype. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(5):695-702. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001227>
- Leiner J, Loarer F. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update. *Virchows Arch*. 2019;476(1):97-108. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02676-9>
- Eusebi V, Rilke F, Ceccarelli C, Fedeli F, Schiaffino S, Bussolati G. Fetal heavy chain skeletal myosin: an oncofetal antigen expressed by rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1986;10(10):680-686. <https://doi.org/10.1097/00000478-198610000-00003>
- Parham DM, Webber B, Holt H, Williams WK, Maurer H. Immunohistochemical study of childhood rhabdomyosarcomas and related neoplasms: result of an Intergroup Rhabdomyosarcoma study project. *Cancer*. 1991;67(12):3072-3080. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19910615\)67:12<3072::aid-cn-cr2820671223>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910615)67:12<3072::aid-cn-cr2820671223>3.0.co;2-z)
- Folpe AL. MyoD1 and myogenin expression in human neoplasia: a review and update. *Adv Anat Pathol*. 2002;9(3):198-203. <https://doi.org/10.1097/00125480-200205000-00003>
- Crawford Parks TE, Marcellus KA, Langill J, Ravel-Chapuis A, Michaud J, Cowan KN, Côté J, Jasmin BJ. Novel roles for stau6n1 in embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma via c-myc-dependent and -independent events. *Sci Rep*. 2017;7:42342. <https://doi.org/10.1038/srep42342>
- Yoshida A, Shibata T, Wakai S, Ushiku T, Tsuta K, Fukayama M, Makimoto A, Furuta K, Tsuda H. Anaplastic lymphoma kinase status in rhabdomyosarcomas. *Mod Pathol*. 2013;26(6):772-781. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.222>
- Morgenstern DA, Gibson S, Sebire NJ, Anderson J. PAX5 expression in rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(10):1575-1577. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181abe137>
- Carpentieri D, Nichols K, Chou P, Matthews M, Pawel B, Huff D. The Expression of WT1 in the differentiation of rhabdomyosarcoma from other pediatric small round blue cell tumors. *Mod Pathol*. 2002;15(10):1080-1086. <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000028646.03760.68>

17. Bahrami A, Gown A, Baird GS, Hicks MJ, Folpe AL. Aberrant expression of epithelial and neuroendocrine markers in alveolar rhabdomyosarcoma: a potentially serious diagnostic pitfall. *Mod Pathol*. 2008;21(7):795-806.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.86>
18. Hosoi H, Sugimoto T, Hayashi Y, Inaba T, Horii Y, Morioka H, Fushiki S, Hamazaki M, Sawada T. Differential expression of myogenic regulatory genes, MyoD1 and myogenin, in human rhabdomyosarcoma sublines. *Int J Cancer*. 1992;50(6):977-983.
<https://doi.org/10.1002/ijc.2910500626>
19. Dias P, Chen B, Dilday B, Palmer H, Hosoi H, Singh S, Wu C, Li X, Thompson J, Parham D, Qualman S, Houghton P. Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass. *Am J Pathol*. 2000;156(2):399-408.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64743-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64743-8)
20. Sebire NJ, Gibson S, Rampling D, Williams S, Malone M, Ramsay AD. Immunohistochemical findings in embryonal small round cell tumors with molecular diagnostic confirmation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2005;13(1):1-5.
<https://doi.org/10.1097/00129039-200503000-00001>
21. Sullivan LM, Atkins KA, LeGallo RD. PAX immunoreactivity identifies alveolar rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(5):775-780.
<https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318191614f>
22. Kim A, Park EY, Kim K, Lee JH, Shin DH, Kim JY, Park DY, Lee CH, Sol MY, Choi KU, Kim JI, Lee IS. Prognostic significance of WT1 expression in soft tissue sarcoma. *World J Surg Oncol*. 2014;12:214.
<https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-214>
23. Carpentieri DF, Nichols K, Chou PM, Matthews M, Pawel B, Huff D. The expression of WT1 in the differentiation of rhabdomyosarcoma from other pediatric small round blue cell tumors. *Mod Pathol*. 2002;15(10):1080-1086.
<https://doi.org/10.1097/01.MP.0000028646.03760.6B>
24. Wu W, Huang R, Wu Q, Li P, Chen J, Li B, Liu H. The role of Six1 in the genesis of muscle cell and skeletal muscle development. *Int J Biol Sci*. 2014;10(9):983-989.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.9442>

Поступила 06.03.2020

Received 06.03.2020

Принята в печать 16.06.2020

Accepted 16.06.2020

Иммуногистохимическое исследование экспрессии Ki-67, p53 и Notch1 в аденокарциномах предстательной железы различной степени злокачественности

© Г.Ю. КУДРЯВЦЕВ¹, Л.В. КУДРЯВЦЕВА¹, Л.М. МИХАЛЕВА², Н.А. СОЛОВЬЕВА¹, И.И. БАБИЧЕНКО¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — определить прогностическую значимость экспрессии Ki-67, p53 и Notch1 в диагностике рака предстательной железы.

Материал и методы. Исследован операционный и диагностический материал, полученный от пациентов с доброкачественной гиперплазией, простатической интраэпителиальной неоплазией и раком предстательной железы различной степени злокачественности, всего 98 пациентов. Определение клеточных антигенов осуществлялось при помощи моноклональных кроличьих антител к белку Ki-67 (Clone SP6), мышиных антител к белку p53 (Clone Y5), рекомбинантных антител к белку Notch1 (Clone EP1238Y).

Результаты. Выявлены статистически значимые различия при сравнении показателей экспрессии Ki-67, p53 и Notch1. Установлена достоверная прямая корреляционная связь между показателями экспрессии Ki-67, p53 и прогностическими группами рака предстательной железы, основанными на морфологической классификации по Глиссону ($r_s=0,736$, $p<0,001$; $r_s=0,682$, $p=0,035$ соответственно), а также выявлена сильная обратная связь между экспрессией Notch1 и прогностическими группами рака предстательной железы ($r_s=-0,425$, $p<0,001$).

Заключение. Экспрессия Notch1 в сочетании с низкой пролиферативной активностью клеток и отсутствием белка p53 (Y5) может свидетельствовать о сохранности механизма апоптоза в опухолевых клетках, что расширяет показания к консервативному лечению рака предстательной железы.

Ключевые слова: иммуногистохимия, рак предстательной железы, апоптоз, Ki-67, p53 (Y5), Notch1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кудрявцев Г.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-7921-9758>; e-mail: kgosha@mail.ru

Кудрявцева Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4085-3919>

Михалева Л.М. — <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Соловьева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0757-6796>

Бабиченко И.И. — <https://orcid.org/0000-0001-5512-6813>

Автор, ответственный за переписку: Кудрявцев Г.Ю. — e-mail: kgosha@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Соловьева Н.А., Бабиченко И.И. Иммуногистохимическое исследование экспрессии Ki-67, p53 и Notch1 в аденокарциномах предстательной железы различной степени злокачественности. *Архив патологии*. 2020;82(5):42–49. <https://doi.org/10.17116/patol20208205142>

Immunohistochemical study of Ki-67, p53 and Notch1 expressions in prostate cancer of different grades

© G.Yu. KUDRYAVTSEV¹, L.V. KUDRYAVTSEVA¹, L.M. MIKHALEVA², N.A. SOLOVIEVA¹, I.I. BABICHENKO¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To determine the prognostic value of the expression of Ki-67, p53, and Notch1 in the diagnosis of prostate cancer.

Material and methods. Surgical and diagnostic materials obtained from patients with benign prostatic hyperplasia, prostate intraepithelial neoplasia, and prostate cancer of different grades underwent studies; a total of 98 patients were examined. Cell antigens were determined using rabbit anti-Ki-67 monoclonal antibodies (Clone SP6), mouse anti-p53 monoclonal antibodies (Clone Y5), and recombinant anti-Notch1 antibodies (Clone EP1238Y).

Results. Comparing Ki-67, p53, and Notch1 expression indices revealed statistically significant differences. There was a significant direct correlation between Ki-67 and p53 expression indices and prostate cancer grade groups based on the morphological Gleason grading system ($r_s=0.736$; $p<0.001$; $r_s=0.682$; $p=0.035$, respectively) and a strong inverse correlation between Notch1 expression and prostate cancer grade groups ($r_s=-0.425$, $p<0.001$).

Conclusion. Notch1 expression in conjunction with the low proliferative activity of cells and the absence of p53 (Y5) protein may suggest that the mechanism of apoptosis is preserved in tumor cells, which expands indications for medical treatment of prostate cancer.

Keywords: immunohistochemistry, prostate cancer, apoptosis, Ki-67, p53 (Y5), Notch1.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kudryavtsev G.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-7921-9758>; e-mail: kgosha@mail.ru

Kudryavtseva L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4085-3919>

Mikhaleva L.M. — <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Solovieva N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0757-6796>

Babichenko I.I. — <https://orcid.org/0000-0001-5512-6813>

Corresponding author: Kudryavtsev G.Yu. — e-mail: kgosha@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kudryavtsev GYu, Kudryavtseva LV, Mikhaleva LM, Solovieva NA, Babichenko II. Immunohistochemical study of Ki-67, p53 and Notch1 expressions in prostate cancer of different grades. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(5):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20208205142>

В настоящее время отмечается высокая частота встречаемости рака предстательной железы (РПЖ) особенно среди мужчин старше 50 лет [1], и это заставляет искать новые подходы к выбору лечения. На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения РПЖ остается радикальная простатэктомия (РПЭ). Однако для локализованного рака также достаточно широко применяют консервативные методы: активное наблюдение (в случае значимой сопутствующей патологии) и/или гормональную терапию. При местнораспространенном РПЖ предпочтение отдается хирургическому лечению (РПЭ), которое зачастую дополняется гормональной и/или лучевой терапией. При метастатических вариантах РПЖ, как правило, проводится консервативное лечение, которое включает комбинированную химио- и гормонотерапию [2]. Широко применяемая с конца 1980-х годов брахитерапия хорошо зарекомендовала себя при лечении локализованного РПЖ ранних стадий, причем некоторые исследования показали, что 10-летняя выживаемость сопоставима с результатами после РПЭ [3].

Вместе с широким введением в практику скрининговых методов исследования концентрации простатспецифического антигена (ПСА) в крови, а также в связи с увеличением числа биопсийных исследований число выявленных случаев РПЖ неуклонно растет. Сумма баллов по классификации Глисона при гистологическом исследовании остается одним из ведущих прогностических критериев и оказывает влияние на показатели выживаемости пациентов [4]. Так, 20-летний период наблюдения с последующим анализом, опубликованный Р. Albertsen и соавт. [5], убедительно продемонстрировал, что у мужчин с РПЖ высокой степени дифференцировки выявлен низкий риск прогрессирования заболевания даже после длительного наблюдения или монотерапии с андрогенной депривацией. В случаях, когда морфологическая картина соответствовала 8 баллам и выше по классификации Глисона, отмечены значительно худшие показатели выживаемости: через 20 лет выжили только 3 из 217 пациентов.

Система классификации Дональда Глисона, которая хорошо зарекомендовала себя и применяется повсеместно при постановке диагноза РПЖ, с момента первого упоминания не один раз претерпевала значительные изменения. Так, на согласительной конференции Международного общества уропатологов в 2014 г. были скорректированы критерии верификации отдельных групп в классификации Глисона и, что наиболее важно, впервые упоминается такое понятие, как «прогностические группы» [6]. Предложенные 5 прогностических групп основаны на системе классификации Глисона и представляют собой более точ-

ное и оптимальное отражение прогноза заболевания, основанного на показателях безрецидивного течения. С 2016 г. ВОЗ приняла эти изменения и рекомендует патологам отражать в заключении патоморфологического исследования не только сумму баллов по Глисону, но и прогностическую группу [7].

Несмотря на накопленные знания, до сих пор большое количество споров ведется вокруг проблемы достоверной оценки «агрессивности» течения различных гистологических вариантов РПЖ. Крупное обзорное наблюдение, охватывающее более 6000 аутопсийных исследований, показало, что в возрастной категории старше 80 лет бессимптомный РПЖ обнаруживался при 47,8% вскрытий [8]. Благодаря своему медленному течению многие пожилые мужчины, у которых в течение жизни встречаются тяжелые сопутствующие заболевания, с большей вероятностью умирают от сопутствующей патологии, а не от РПЖ. Столь высокие показатели скрытого, бессимптомно протекающего РПЖ демонстрируют индолентный характер течения отдельных форм, что делает нецелесообразными некоторые виды терапии, так как их побочный эффект может оказать значительное негативное влияние на качество жизни пациентов [9].

Учитывая вариабельность прогностических факторов и широкую распространенность РПЖ, необходимы глубокое изучение основных молекулярных механизмов онкогенеза и разработка достоверных биомаркеров для ранней диагностики и рационального лечения. Одними из таких иммуногистохимических (ИГХ) маркеров могут стать антитела к белку Notch1.

История изучения этой группы белков началась в начале XX века с описания особого фенотипа *Drosophila melanogaster*, уникальное очертание крыла которой, как впоследствии было установлено, связано с мутацией гена *Notch* [10]. Дальнейшие исследования установили, что сигнальный путь Notch широко распространен среди различных видов млекопитающих и, несмотря на относительную простоту передачи сигнала, играет значительную роль в развитии организма и поддержании гомеостаза. Такой сигнальный путь принимает участие в дифференцировке стволовых клеток, однако в разных органах его функция в значительной мере специфична [11]. Обнаружено влияние сигнального пути на метаболизм, в частности на обмен жиров и чувствительность к инсулину [12]. Показана роль этого пути в развитии агрессивных форм рака молочной железы [13], яичников [14], острого Т-лимфобластного лейкоза [15] и др.

Цель исследования — определить прогностическую значимость экспрессии белков Ki-67, p53 и Notch1 в аденокарциномах предстательной железы.

Материал и методы

Исследование проведено на операционном и диагностическом материале урологических отделений двух клиник — ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №31 ДЗМ» и ГБУЗ города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗМ» — и охватывает период 2017—2019 гг.

В работу включен материал, полученный от 98 пациентов, средний возраст которых — 68,6 года (от 47 до 94 лет). Материал после оперативных вмешательств исследовался чаще — 35 случаев РПЖ, 29 операций ТУР, образцы тонкоигольной аспирационной биопсии простаты получены от 34 пациентов.

После проведенного гистологического исследования диагноз РПЖ верифицирован у 84 больных. В оставшихся случаях диагностирована железисто-стромальная гиперплазия без признаков малигнизации.

Гистологическое и ИГХ-исследования материала проводили в соответствии со стандартным протоколом, в качестве первичных антител использовали моноклональные рекомбинантные антитела к белку Notch1 (Clone EP1238Y, Abcam, США), моноклональные мышиные антитела к белку p53 (Clone Y5, Eptomics, США). Данное антитело вступает в реакцию с мутантной изоформой белка p53. Пролиферативную активность клеток оценивали при помощи моноклональных кроличьих антител к белку Ki-67 (Clone SP6, Cell Marque, США). ИГХ-реакцию проводили с использованием системы детекции QUANTO на Autostainer 360 (Thermo Fisher Scientific, США). Докрашивание срезов осуществляли гематоксилином Майера. Препараты исследовали под микроскопом (AxioPlan 2 imaging, Karl Zeiss, Германия) с фотофиксацией (AxioCam ERc 5s, Karl Zeiss, Германия).

Для количественной оценки пролиферативной активности, а также экспрессии белка p53 проводили подсчет соотношения окрашенных ядер на 300 клеток при увеличении 400 крат. Условно была принята следующая градация: отсутствие экспрессии (0 баллов); слабая экспрессия (1 балл) — окрашены менее 10% ядер клеток; умеренная экспрессия (2 балла) — более 10%, но менее 33%; сильная экспрессия (3 балла) — более 33% ядер клеток в ткани были положительными. Степень экспрессии белка Notch1 оценивали как 0 баллов при отсутствии окраски, 1 балл при окраске менее 10% клеток, 2 балла при 10—50% и 3 балла при более 50% окрашенных клеток. Также проводили качественную оценку интенсивности окраски: 0 баллов — при отсутствии сигнала; 1 балл — при слабой окраске; 2 балла — при умеренной; 3 балла — при ярко выраженном окрашивании. Окончательный балл, использованный в анализе, рассчитывали путем умножения полученных баллов степени и интенсивности экспрессии с максимальным баллом, равным 9. Приняты следующие обозначения: M — средняя величина, SD — среднеквадратическое отклонение. Статистический анализ осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0 в среде Windows 10. С помощью W -критерия Шапиро—Уилка определяли характер выборки, с помощью U -критерия Манна—Уитни — достоверность различий выборок с распределением, отличным от нормального, которые считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционные отношения оценивали с помощью коэффициента Спирмена, для оценки силы связи коэффициентов корреляции использовали шкалу Чеддока.

Результаты исследования

Диагноз смешанной (железисто-стромальной) гиперплазии предстательной железы при гистологическом исследовании был верифицирован у 14 (14,3%) пациентов. Во всех случаях РПЖ (84, или 85,7%) гистологически была диагностирована ацинарная аденокарцинома различной степени злокачественности: наиболее высокодифференцированная форма, соответствующая 6 баллам (3+3) по классификации Глисона (1-я прогностическая группа), обнаружена в 31 исследовании; карцинома с морфологической картиной 3+4=7 баллов (2-я прогностическая группа) выявлена в 17 исследованиях; 4+3=7 баллов (3-я прогностическая группа) — в 14 исследованиях. В оставшихся 22 наблюдениях опухоль характеризовалась наименее благоприятным прогнозом: в 14 случаях морфологическое заключение соответствовало 4+4=8 баллам по Глисона (4-я прогностическая группа), а в 8 случаях общая сумма баллов по Глисона равнялась либо 9 (4+5, 5+4), либо 10 (5+5). Следует отметить, что среди наблюдений доброкачественного поражения предстательной железы, а также в группах относительно высокодифференцированных карцином (1-я, 2-я, 3-я прогностические группы) встречались фокусы желез с признаками простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени, которые оценивались отдельно в 24 наблюдениях.

Экспрессия Ki-67. Более чем в половине (55%) случаев доброкачественного поражения предстательной железы выявлена слабая экспрессия маркера Ki-67. При исследовании фокусов пролиферативной активности клеток эпителия на участках ПИН этот уровень экспрессии зарегистрирован в 83,3% случаев. Среди наблюдений опухолей с наиболее благоприятным прогнозом (1-я прогностическая группа) в подавляющем большинстве случаев продемонстрирована слабая и умеренная экспрессия маркера пролиферации (64,5% и 29% наблюдений соответственно). Во 2-й прогностической группе 6 (42,8%) наблюдений характеризовались слабой пролиферативной активностью, а еще 7 (50%) — умеренной. В 3-й прогностической группе подавляющее большинство наблюдений (7, или 63,6%) отнесено в подгруппу с умеренной экспрессией Ki-67. Низкодифференцированные опухоли преимущественно характеризовались высокой степенью экспрессии маркера Ki-67: среди наблюдений карцином 4-й прогностической группы сильная экспрессия наблюдалась в 6 (42,8%) случаях, тогда как в 5-й прогностической группе этот показатель встретился в 7 (87,5%) наблюдениях.

Достоверные различия наблюдались почти во всех группах сравнения, лишь при сопоставлении экспрессии Ki-67 в ядрах клеток железистого эпителия при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и ПИН получена разница, приближенная к статистически значимой ($p=0,071$). При сравнении 2-й и 3-й прогностических групп статистически значимой разницы не получено ($p=0,47$). Наиболее значимые различия выявлены при сравнении показателей в наблюдениях низкодифференцированных опухолей и доброкачественных поражений предстательной железы, а также ПИН ($p=0,23E-7$ и $p=1,61E-7$ соответственно) (табл. 1).

Корреляционный анализ показал сильную прямую связь между экспрессией Ki-67 и выраженностью клеточной атипии, что находит свое отражение в увеличении порядка прогностической группы ($r_s=0,736$, $p=0,00002$).

Таблица 1. Сопоставление показателей экспрессии белка Ki-67 среди различных заболеваний предстательной железы (двусторонний *t*-тест)

Показатель	n	Экспрессия Ki-67 ($M \pm SD$ в баллах)						
		доброкачественная гиперплазия (0,65±0,587)	простатическая интраэпителиальная неоплазия (0,92±0,408)	аденокарцинома предстательной железы				
				прогностическая группа				
				1-я (1,23±0,560)	2-я (1,64±0,633)	3-я (1,82±0,603)	4-я (2,35±0,633)	5-я (2,88±0,354)
Доброкачественная гиперплазия	20	—	0,0710	0,0015	0,00023	0,00013	0,00002	0,23E-7
Простатическая интраэпителиальная неоплазия	24	—	—	0,0260	0,00029	0,000058	3,07E-7	1,61E-7
1-я прогностическая группа	31	—	—	—	0,0460	0,0083	0,00001	0,65E-7
2-я прогностическая группа	14	—	—	—	—	0,4700	0,0093	0,00057
3-я прогностическая группа	11	—	—	—	—	—	0,0470	0,0015
4-я прогностическая группа	14	—	—	—	—	—	—	0,048

Экспрессия p53. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы в исследовании характеризовалась отсутствием экспрессии «мутантной» формы белка p53, среди 24 наблюдений ПИН слабая экспрессия белка обнаружена лишь в 1 случае. Среди всех наблюдений РПЖ антитела клона Y5 показали положительную реакцию с белком p53 в 47 (60,3%) случаях. Различные прогностические группы опухолей отличались гетерогенностью по экспрессии этого белка: благоприятные в прогностическом плане опухоли (1-я прогностическая группа) продемонстрировали слабую экспрессию белка в 11 (35,5%) наблюдениях, во 2-й прогностической группе положительная экспрессия определялась уже в 50% наблюдений (в 6 случаях — слабая, в 1 случае — умеренная). Наблюдения, в которых была обнаружена морфологическая картина, соответствующая 4+3=7 баллам по Глисон (3-я прогностическая группа), характеризовались наличием белка p53 более чем в половине исследованных случаев (8, или 72,7%). В 4-й прогностической группе половина исследованных наблюдений продемонстрировали умеренный (6 случаев) и высокий (1 случай) уровень экспрессии белка. В группе с наихудшим прогнозом (5-я прогностическая группа) в целом преобладали случаи с выраженной экспрессией p53: 75% показали наличие сильной (4 наблюдения) и умеренной (2 наблюдения) иммунореактивности.

Попарный анализ выявил отсутствие статистически значимой разницы при данном размере выборки между экспрессией белка в группах доброкачественной гиперплазии предстательной железы и ПИН ($p=0,389$), а также в 1-й и 2-й прогностических группах ($p=0,295$); при сравнении 4-й и 5-й прогностических групп разницы приближалась к статистически значимой ($p=0,053$). Наиболее выраженной оказалась разницы при сопоставлении показателей экспрессии между доброкачественными поражениями предстательной железы и аденокарциномами 5-й прогностической группы ($p=5,1E-7$) (табл. 2).

Корреляционный анализ показал среднюю прямую связь между экспрессией p53 и увеличением морфологической градации по системе Глисона ($r_s=0,682$, $p=0,0035$).

Экспрессия Notch1. В исследовании белок Notch1 обнаружен в гладкомышечных клетках стромы предстательной железы, эндотелиальных клетках сосудов микроциркуляторного русла, а также в клетках железистого эпителия. Наиболее высокие показатели экспрессии этого белка как качественные, так и количественные обнаружены в базальных клетках эпителия ацинарных желез при доброкачественной гиперплазии. Схожие показатели экспрессии зарегистрированы в фокусах интраэпителиальной неоплазии, однако белок определялся не только в клетках базального слоя, но и в цитоплазме гиперплазированных люминальных эпителиоцитов. Средний показатель выраженности экспрессии в фокусах ПИН был меньше, чем в наблюдениях с доброкачественной гиперплазией предстательной железы ($1,04 \pm 0,806$ и $1,61 \pm 0,820$ соответственно; $p=0,036$). Выявляемость данного белка среди клеток РПЖ составила 39,7% (31 наблюдение из 78), причем 16 наблюдений относились к высокодифференцированным формам с наилучшим прогнозом, лишь в 1 случае с положительной слабой экспрессией была установлена наиболее неблагоприятная 5-я прогностическая группа (см. рисунок).

При попарном сравнении всех исследуемых групп статистически значимые различия обнаружены практически во всех выборках. Пороговые значения статистически значимой разницы зарегистрированы при сравнении экспрессии белка в 1-й и 2-й прогностических группах ($p=0,051$), а при сравнении 2-й и 3-й прогностических групп, а также 4-й и 5-й прогностических групп статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,083$ и $p=0,87$ соответственно). Наиболее значимая разница обнаружена при сравнении экспрессии белка в наблюдениях доброкачественного поражения предстательной железы и карцином, соответствующих 5-й прогностической группе ($p=0,00015$) (табл. 3).

Тест ранговой корреляции продемонстрировал наличие статистически значимой умеренной обратной связи между выраженностью экспрессии белка Notch1 и увеличением анаплазии железистой ткани предстательной железы ($r_s=-0,425$, $p=0,0001$).

Таблица 2. Сопоставление показателей экспрессии белка p53 (Y5) среди различных заболеваний предстательной железы (двусторонний t-тест)

Показатель	n	Экспрессия p53 (Y5) ($M \pm SD$ в баллах)						
		доброкачественная гиперплазия ($0,00 \pm 0,0$)	простатическая интраэпителиальная неоплазия ($0,04 \pm 0,204$)	аденокарцинома предстательной железы				
				прогностическая группа				
				1-я ($0,35 \pm 0,486$)	2-я ($0,57 \pm 0,646$)	3-я ($1,09 \pm 0,831$)	4-я ($1,43 \pm 0,851$)	5-я ($2,13 \pm 1,13$)
Доброкачественная гиперплазия	20	—	0,3890	0,0038	0,00072	0,000028	0,0000013	5,1E-7
Простатическая интраэпителиальная неоплазия	24	—	—	0,0070	0,0013	0,00003	7,47E-7	3,4E-7
1-я прогностическая группа	31	—	—	—	0,2950	0,0062	0,00008	0,000018
2-я прогностическая группа	14	—	—	—	—	0,0110	0,0092	0,0042
3-я прогностическая группа	11	—	—	—	—	—	0,0450	0,0300
4-я прогностическая группа	14	—	—	—	—	—	—	0,0530

Таблица 3. Сопоставление показателей экспрессии белка Notch1 среди различных заболеваний предстательной железы (двусторонний t-тест)

Показатель	n	Экспрессия Notch1 ($M \pm SD$ в баллах)						
		доброкачественная гиперплазия ($1,61 \pm 0,821$)	простатическая интраэпителиальная неоплазия ($1,04 \pm 0,806$)	аденокарцинома предстательной железы				
				прогностическая группа				
				1-я ($0,55 \pm 0,568$)	2-я ($0,50 \pm 0,519$)	3-я ($0,45 \pm 0,522$)	4-я ($0,14 \pm 0,363$)	5-я ($0,12 \pm 0,353$)
Доброкачественная гиперплазия	20	—	0,0360	0,00002	0,0040	0,0038	0,00013	0,00015
Простатическая интраэпителиальная неоплазия	24	—	—	0,0190	0,0420	0,0390	0,0072	0,00031
1-я прогностическая группа	31	—	—	—	0,0510	0,0458	0,0190	0,0340
2-я прогностическая группа	14	—	—	—	—	0,0830	0,0180	0,0310
3-я прогностическая группа	11	—	—	—	—	—	0,0170	0,0490
4-я прогностическая группа	14	—	—	—	—	—	—	0,8700

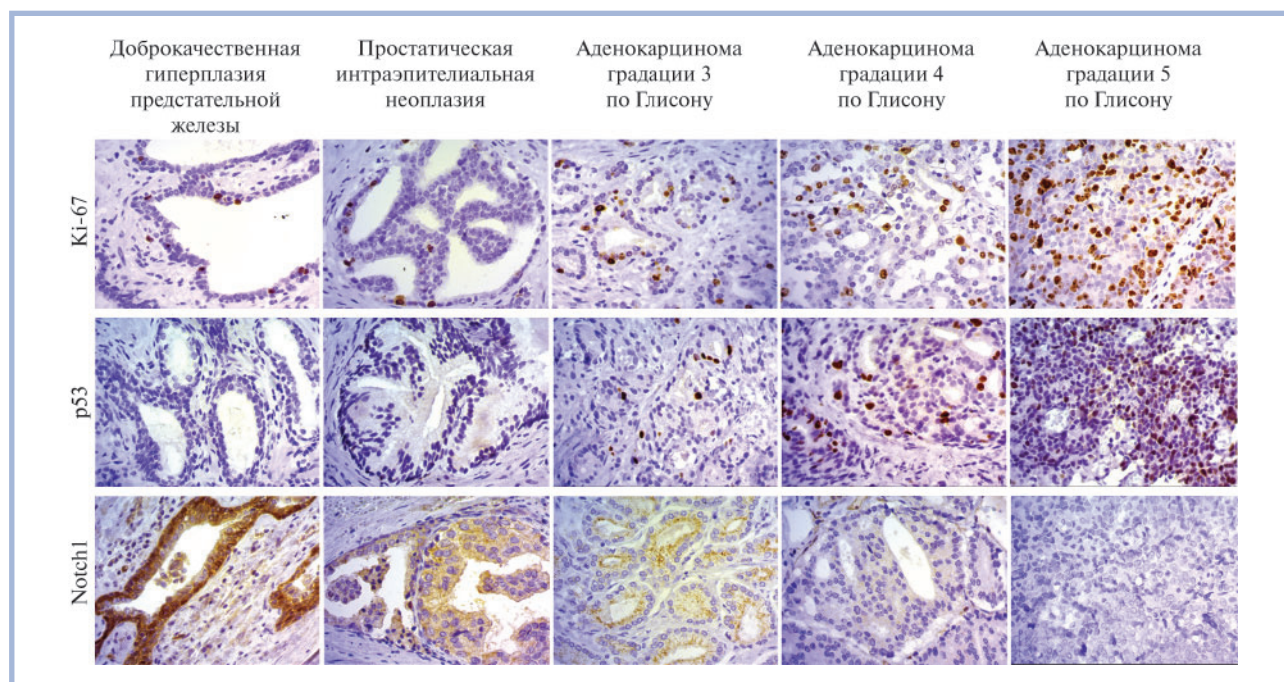
Корреляционные связи между экспрессией белков и клинично-морфологическими показателями приведены в табл. 4.

Обсуждение

Изучение ядерного белка Ki-67 и его ассоциации с механизмами деления клетки открыли новые перспективы в изучении патоморфоза онкологических заболеваний. В разное время антитела к данному белку применяли для изучения различных злокачественных новообразований, включая рак молочной железы, легких, мозга, желудка, поджелудочной железы и др. [16, 17]. Подавляющее большинство исследований доказало связь повышенной экспрессии Ki-67 с неблагоприятным прогнозом онкологи-

ческого заболевания [18, 19]. РПЖ не стал исключением: высокая пролиферативная активность связана с повышенным риском послеоперационного рецидива при локализованном РПЖ, а также с вероятностью возникновения отдаленных метастазов и общей выживаемостью у пациентов, получавших лучевую терапию в комбинации с андрогенной депривацией [20]. Наши предыдущие работы также продемонстрировали значимую прямую корреляцию между количеством пролиферирующих опухолевых клеток и гистологической градацией опухоли по Глиссону [21].

Белок p53 регулирует контроль клеточного цикла и пролиферацию клеток, а также собственный путь апоптоза [22]. Этот белок действует как фактор транскрипции, ответственный за предотвращение пролиферации клеток после повреждения ДНК. Когда происходят мутации в ге-



Выраженность экспрессии Ki-67, p53, Notch1 при различных заболеваниях предстательной железы, $\times 200$.

Ki-67, P53, and Notch1 expression in different prostate diseases, $\times 200$.

Таблица 4. Корреляционные взаимоотношения различных клинко-морфологических и иммуногистохимических характеристик аденокарциномы предстательной железы

Показатель	Возраст	Прогностическая группа	Стадия заболевания	Экспрессия		
				Ki-67	p53	Notch1
Возраст	x	-0,007 ($p=0,361$, $n=78$)	-0,351 ($p=0,07$, $n=78$)	-0,009 ($p=0,642$, $n=98$)	0,134 ($p=0,325$, $n=98$)	0,042 ($p=0,429$, $n=98$)
Прогностическая группа		x	0,402 ($p=0,048$, $n=78$)	0,736 ($p=0,00002$, $n=78$)	0,682 ($p=0,035$, $n=78$)	-0,425 ($p=0,0001$, $n=78$)
Стадия заболевания			x	0,325 ($p=0,012$, $n=78$)	0,212 ($p=0,056$, $n=78$)	-0,342 ($p=0,0034$, $n=78$)
Экспрессия Ki-67				x	0,648 ($p=0,00001$, $n=98$)	-0,521 ($p=0,00003$, $n=98$)
Экспрессия p53					x	-0,449 ($p=0,00001$, $n=98$)

не Trp53, клетки, которые содержат поврежденную ДНК, не восстанавливаются, что приводит к неспособности остановить клеточный цикл или инициировать апоптоз [23]. Данные исследований прогностической значимости экспрессии белка p53 в тканях РПЖ в целом несколько более противоречивы по сравнению с данными исследований прогностической значимости экспрессии Ki-67, однако большинство авторов сходятся во мнении, что наблюдается положительная корреляция между выявлением p53 и неблагоприятным течением заболевания [24].

Работ, посвященных изучению роли белка Notch1 в развитии РПЖ, немного, а исследователи не пришли к единому мнению относительно его значимости: с одной стороны, показана повышенная экспрессия этого белка

среди случаев метастатического и низкодифференцированного рака [25, 26], с другой стороны, исследователи X. Wang и соавт., а также J. Whelan и соавт. [27, 28] установили, что концентрация Notch1-позитивных клеток выше в наблюдениях доброкачественного поражения предстательной железы по сравнению с аденокарциномой.

Notch-рецепторы представляют собой трансмембранные белки с односторонней передачей сигнала. Передача сигнала инициируется связыванием лиганда, расположенного на поверхности одной клетки, с рецептором, находящимся на соседней. Комплементарное взаимодействие лиганда с рецептором запускает механизм протеолитического расщепления и высвобождения внутриклеточного домена Notch. Последний транслоцируется в ядро и превраща-

ется в транскрипционно-активный комплекс, способный инициировать реализацию ряда генов. Такой сигнальный путь регулирует различные жизненно важные биологические процессы, такие как органогенез, определение судьбы клеток и гомеостаз тканей в многочисленных системах [29].

В настоящем исследовании продемонстрирована выраженная прямая корреляционная связь между степенью экспрессии Ki-67 и градацией опухоли по Глисон, а высокая частота встречаемости этого маркера среди наблюдений РПЖ поздних стадий позволяет говорить о данном белке как о прогностически значимом маркере течения заболевания. Аналогичная связь, хоть и меньшая по силе, обнаружена при оценке экспрессии p53. Используемые в эксперименте моноклональные антитела выявляют преимущественно «мутантную» форму белка p53, в связи с этим средние показатели экспрессии оказались относительно небольшими, а при доброкачественной гиперплазии вообще отсутствовали. Увеличение количества p53-положительных клеток в опухолях из наименее благоприятной прогностической группы свидетельствует о накоплении мутаций в геноме и увеличении степени анаплазии. Мутантный белок p53 лишен ряда функций, присущих «дикий» форме, в частности функции взаимодействия с промотором апоптоза, белком Bax.

Обнаруженная в ходе исследования положительная экспрессия белка Notch1 определялась преимущественно в образцах доброкачественного поражения предстательной железы, на участках ПИН и в меньшей степени — в случаях высококодифференцированных аденокарцином. Присутствие белка Notch1 в цитоплазме железистого эпителия обусловлено необходимостью выполнения ряда физиологических функций, в том числе функции поддержания гомеостаза. Одной из таких функций может являться инициация клеточной гибели путем апоптоза. Это могло бы объяснить прогрессивное снижение средних показателей экспрессии белка Notch1 при нарастании клеточной анаплазии в РПЖ, что продемонстрировано в настоящей работе. Слабая экспрессия данного белка отмечена в 48,3% наблюдений высококодифференцированных карцином из 1-й прогностической группы и лишь в 12,5% случаев опухолей из 5-й прогностической группы. Корреляция между экспрессией белка Notch1 и Ki-67 показала отрицательное значение, что говорит об активности сигнального пути Notch в клетках с относительно невысокой пролиферативной активностью. Аналогичного вида связь прослеживается при сравнении

экспрессии Notch1 и p53 «мутантного» типа. Наибольшая активность сигнального пути Notch сохранена в тех наблюдениях, где продукт экспрессии мутантного гена *TP53* либо не определяется, либо встречается крайне редко, т.е. тогда, когда в клетках сохранен один из путей инициации апоптоза. В наиболее низкодифференцированных опухолях с выраженной экспрессией p53 «мутантного» типа механизмы апоптоза значительно снижены и экспрессия белка Notch1 и, как следствие, активность данного сигнального пути исчезает.

Заключение

Несмотря на отсутствие единого мнения относительно роли сигнального пути Notch в прогрессировании РПЖ, по-видимому, эффекты могут зависеть от множества факторов, а активация этого пути при различных условиях может привести к противоречивым результатам. Настоящее исследование продемонстрировало, что экспрессия Notch1 в предстательной железе при разных заболеваниях отражает активность защитных механизмов апоптоза в клетках, именно поэтому данный белок выявляется преимущественно при доброкачественных заболеваниях и высококодифференцированных аденокарциномах 1-й и 2-й прогностических групп. Продemonстрирована выраженная экспрессия белка Notch1 в наблюдениях с низкой пролиферативной активностью, а также обратная корреляционная связь между детекцией данного белка и p53 «мутантного» типа, поскольку последний характеризует выраженную неоплазию с потерей механизма апоптоза. Таким образом, наличие экспрессии Notch1 на фоне низкой пролиферативной активности клеток и отсутствие белка p53 (Y5) свидетельствуют об эффективности механизма апоптоза в опухолевых клетках и могут служить показаниями к консервативному лечению РПЖ.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.И. Бабиченко
Сбор и обработка материала — Л.М. Михалева
Статистическая обработка — Н.А. Соловьева
Написание текста — Г.Ю. Кудрявцев, Л.В. Кудрявцева
Редактирование — И.И. Бабиченко

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Grossman D, Curry S, Owens D, Bibbins-Domingo K, Caughey A, et al. Screening for prostate cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319(18):1901-1913. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3710>
- Носов Д.А., Гладков О.А., Королева И.А., Матвеев В.Б., Митин Т., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2018;8(3, Прил. 2):458-470. Nosov DA, Gladkov OA, Koroleva IA, Matveev VB, Mitin T, Popov AM. Practical guidelines for the drug therapy of prostate cancer. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*. 2018;8(3, Suppl 2):458-470. (In Russ.)
- Goy BW, Burchette R, Soper MS, Chang T, Cosmatos HA. Ten-year treatment outcomes of radical prostatectomy vs external beam radiation therapy vs brachytherapy for 1503 patients with intermediate-risk prostate cancer. *Urology*. 2020;136:180-189. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.09.040>
- Verma S, Rajesh A, Morales H, Lemen L, Bills G, Delworth M, Gaitonde K, Ying J, Samartunga R, Lamba M. Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(2):374-381. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4441>
- Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2005;293(17):2095-2101. <https://doi.org/10.1001/jama.293.17.2095>
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology

- gy (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-252. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>
7. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of tumours of the urinary system and male genital organs — Part A: Renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):93-105. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>
 8. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer*. 2015;137(12):2795-2802. <https://doi.org/10.1002/ijc.29408>
 9. Etzioni R, Penson D, Legler JM, Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(13):981-990. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.13.981>
 10. Morgan TH. The theory of the gene. *The American Naturalist*. 1917;51(609):513-544. <https://doi.org/10.1086/279629>
 11. Koch U, Lehal R, Radtke F. Stem cells living with a Notch. *Development*. 2013;140(4):689-704. <https://doi.org/10.1242/dev.080614>
 12. Bi P, Kuang S. Notch signaling as a novel regulator of metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(5):248-255. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.02.006>
 13. Xing F, Okuda H, Watabe M, Kobayashi A, Pai SK, Liu W, Pandey PR, Fukuda K, Hirota S, Sugai T, Wakabayashi G, Koeda K, Kashiwaba M, Suzuki K, Chiba T, Endo M, Mo YY, Watabe K. Hypoxia-induced Jagged2 promotes breast cancer metastasis and self-renewal of cancer stem-like cells. *Oncogene*. 2011;30(39):4075-4086. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.122>
 14. Groeneweg JW, Foster R, Growdon WB, Verheijen RH, Rueda BR. Notch signaling in serous ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2014;7:95. <https://doi.org/10.1186/s13048-014-0095-1>
 15. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, Morris JP IV, Silverman LB, Sanchez-Irizarry C, Blacklow SC, Look AT, Aster JC. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science*. 2004;306(5694):269-271. <https://doi.org/10.1126/science.1102160>
 16. Nishimukai A, Yagi T, Yanai A, Miyagawa Y, Enomoto Y, Murase K, Imamura M, Takatsuka Y, Sakita I, Hatada T, Miyoshi Y. High Ki-67 expression and low progesterone receptor expression could independently lead to a worse prognosis for postmenopausal patients with estrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(3):204-211. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2014.12.007>
 17. Genç CG, Falconi M, Partelli S, Muffatti F, van Eeden S, Dogliani C, Klumpen HJ, van Eijck C, Nieveen E. Recurrence of pancreatic neuroendocrine tumors and survival predicted by Ki67. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2467-2474. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6518-2>
 18. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, Ortmann O. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(2):539-552. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2560-8>
 19. Saricanbaz I, Karahacioglu E, Ekinci O, Bora H, Kilic D, Akman-su M. Prognostic significance of expression of CD133 and Ki-67 in gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(19):8215-8219. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.19.8215>
 20. Byun SS, Lee M, Hong SK, Lee H. Elevated Ki-67 (MIB-1) expression as an independent predictor for unfavorable pathologic outcomes and biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: A propensity score matched study. *PLoS One*. 2019;14(11):e0224671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224671>
 21. Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Бабиченко И.И. Иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности опухолевых клеток при различных градациях аденокарциномы предстательной железы. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2019;23(4):364-372. Kudryavtsev GYu, Kudryavtseva LV, Mikhaleva LM, Babichenko II. Immunohistochemical study of tumor cells proliferative activity at different gradations. *RUDN Journal of Medicine = Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*. 2019;23(4):364-372. (In Russ.) <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2019-23-4-364-372>
 22. Kudahetti S, Fisher G, Ambroisine L, Foster C, Reuter V, Eastham J, Möller H, Kattan MW, Cooper CS, Scardino P, Cuzick J, Berney DM. p53 immunochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer. *BJU Int*. 2009;104(1):20-24. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08407.x>
 23. Humpton TJ, Vousden KH. Regulation of cellular metabolism and hypoxia by p53. *Cold Spring Harbor Perspect Med*. 2016;6(7):a026146. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026146>
 24. Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Кудрявцева Я.Ю., Соловьева Н.А., Осипов В.А., Бабиченко И.И. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка P53 в аденокарциномах предстательной железы различной степени злокачественности. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2020;24(2):145-155. Kudryavtsev GY, Kudryavtseva LV, Mikhaleva LM, Kudryavtseva YY, Solovyeva NA, Osipov VA, Babichenko II. Immunohistochemical study of P53 protein expression in different prostate cancer Gleason grading groups. *RUDN Journal of Medicine = Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*. 2020;24(2):145-155. (In Russ.) <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2020-24-2-145-155>
 25. Zhu H, Zhou X, Redfield S, Lewin J, Miele L. Elevated Jagged-1 and Notch-1 expression in high grade and metastatic prostate cancers. *Am J Transl Res*. 2013;5(3):368-378.
 26. Sethi S, Macoska J, Chen W, Sarkar FH. Molecular signature of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in human prostate cancer bone metastasis. *Am J Transl Res*. 2011;3(1):90-99.
 27. Wang XD, Leow CC, Zha J, Tang Z, Modrusan Z, Radtke F, Aguet M, de Sauvage FJ, Gao WQ. Notch signaling is required for normal prostatic epithelial cell proliferation and differentiation. *Dev Biol*. 2006;290(1):66-80. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.11.009>
 28. Whelan JT, Kellogg A, Shewchuk BM, Hewan-Lowe K, Bertrand FE. Notch-1 signaling is lost in prostate adenocarcinoma and promotes PTEN gene expression. *J Cell Biochem*. 2009;107(5):992-1001. <https://doi.org/10.1002/jcb.22199>
 29. Espinoza I, Miele L. Deadly crosstalk: Notch signaling at the intersection of EMT and cancer stem cells. *Cancer Lett*. 2013;341(1):41-45. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.08.027>

Поступила 13.05.2020

Received 13.05.2020

Принята в печать 17.06.2020

Accepted 17.06.2020

Роль иммуногистохимического маркера p40 при дифференциальной диагностике аденокарциномы и плоскоклеточного неороговевающего рака легкого

© Е.М. ОЛЮШИНА¹, М.М. БЯХОВА^{1,2}, Л.Э. ЗАВАЛИШИНА¹, Ю.Ю. АНДРЕЕВА¹, А.Б. СЕМЕНОВА³, Г.А. ФРАНК¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

³ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак легкого — одна из основных причин смерти от онкологических заболеваний. Это гетерогенная группа злокачественных новообразований, лечебная тактика при которых напрямую зависит от морфологии и генетических характеристик опухоли. Однако в части случаев патоморфологическая дифференциальная диагностика аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого бывает затруднена и для верификации таких опухолей необходимо проводить иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, при этом ИГХ-панель должна включать как плоскоклеточные маркеры, так и маркеры, характерные для пневмоцитов. Было проведено морфологическое и ИГХ-исследование 50 образцов операционного и биопсийного материала с использованием антител к p40, p63, CK5/6, CK7, TTF1. В данной работе p40 показал более высокую специфичность по сравнению с другим маркером плоскоклеточной дифференцировки — p63, это подтверждает данные, что для верификации плоскоклеточной карциномы легкого целесообразно использовать маркер p40. При наличии малого объема материала для дифференциальной диагностики между аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого ИГХ-методом оптимальное решение — ограничить ИГХ-панель до двух маркеров — p40 и TTF1.

Ключевые слова: рак легкого, аденокарцинома легкого, плоскоклеточный неороговевающий рак легкого, экспрессия p40.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Олюшина Е.М. — <https://orcid.org/0000-0002-7350-3552>; e-mail: catya.olyushina@yandex.ru

Бяхова М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5296-0068>

Завалишина Л.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-0677-7991>

Андреева Ю.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-4749-6608>

Семенова А.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>

Франк Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3719-5388>

Автор, ответственный за переписку: Олюшина Е.М. — e-mail: catya.olyushina@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Олюшина Е.М., Бяхова М.М., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Семенова А.Б., Франк Г.А. Роль иммуногистохимического маркера p40 при дифференциальной диагностике аденокарциномы и плоскоклеточного неороговевающего рака легкого. *Архив патологии*. 2020;82(5):50–56. <https://doi.org/10.17116/patol20208205150>

The role of the immunohistochemical marker p40 in the differential diagnosis of adenocarcinoma and nonkeratinizing squamous cell cancer of the lung

© E.M. OLYUSHINA¹, M.M. BYAKHOVA^{1,2}, L.E. ZAVALISHINA¹, Yu.Yu. ANDREEVA¹, A.B. SEMENOVA³, G.A. FRANK¹

¹Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

³City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia

ABSTRACT

Lung cancer is one of the main causes of cancer death. It is a heterogeneous group of malignant neoplasms, the treatment tactics for which directly depends on tumor morphology and genetic characteristics. However, the pathomorphological differential diagnosis of adenocarcinoma and squamous cell cancer of the lung is difficult in some cases and an immunohistochemical (IHC) study is needed to verify these tumors; moreover, the IHC panel should include both squamous cell and pneumocyte markers. Fifty surgical and biopsy specimens underwent morphological and IHC studies using antibodies against p40, p63, CK5/6, CK7, and TTF1. In this investigation, p40 showed a higher specificity than another squamous cell differentiation marker, such as p63; this confirms the data that it is advisable to use the marker p40 to verify squamous cell lung carcinoma. If there is a small amount of material for an IHC study in the differential diagnosis of adenocarcinoma from squamous cell cancer of the lung, the optimal solution is to limit the IHC panel to two markers, such as p40 and TTF1.

Keywords: lung cancer, lung adenocarcinoma, nonkeratinizing squamous cell lung cancer, p40 expression.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Olyushina E.M. — <https://orcid.org/0000-0002-7350-3552>, e-mail: catya.olyushina@yandex.ru

Byakhova M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5296-0068>

Zavalishina L.E. — <https://orcid.org/0000-0002-0677-7991>

Andreeva Yu.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-4749-6608>

Semenova A.B. — <https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>

Frank G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3719-5388>

Corresponding author: Olyushina E.M. — e-mail: catya.olyushina@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Olyushina EM, Byakhova MM, Zavalishina LE, Andreeva YuYu, Semenova AB, Frank GA. The role of the immunohistochemical marker p40 in the differential diagnosis of adenocarcinoma and nonkeratinizing squamous cell cancer of the lung. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(5):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20208205150>

Рак легкого (РЛ) — одна из основных причин смерти от онкологических заболеваний. Это гетерогенная группа злокачественных новообразований, лечебная тактика при которых напрямую зависит от морфологии и генетических характеристик опухоли [1–3]. Молекулярно-генетическое тестирование активирующих мутаций *EGFR* (19-й и 21-й экзоны) и транслокаций *ALK* и *ROS1* входит в диагностический алгоритм обследования пациента с верифицированной аденокарциномой или аденоплоскоклеточным раком [4, 5]. Это связано с появлением таргетных препаратов, направленных на ингибирование рецепторных тирозинкиназ *EGFR*, *ALK* и *ROS1*, положительный ответ на лечение данными препаратами зависит от наличия в опухоли указанных генетических нарушений, служащих молекулярными мишенями для направленной терапии и встречающихся преимущественно в железистых карциномах [2, 3]. При исключительно плоскоклеточной дифференцировке в карциноме легкого целесообразно проведение иммуногистохимического (ИГХ) исследования уровня экспрессии PD-L1 для уточнения возможности назначения данному пациенту иммунотерапии. Также, говоря о плоскоклеточном раке, необходимо помнить об особой когорте пациентов, характеризующихся следующими признаками: молодой возраст, преимущественно женский пол, некурящие или имеющие малый стаж курения в анамнезе, периферическое расположение опухоли. Учитывая описанные клинические особенности плоскоклеточного РЛ в данных случаях, первичное молекулярно-генетическое исследование целесообразнее, чем определение PD-L1-статуса.

Таким образом, своевременность и точность патоморфологической диагностики аденогенных и плоскоклеточных карцином легкого приобретают особое значение, так как в зависимости от поставленного морфологом диагноза зависит дальнейшее обследование и лечение пациента.

Однако при дифференциальной диагностике аденокарциномы и плоскоклеточного РЛ патологоанатом может столкнуться со значительными трудностями, особенно при работе с биопсийным материалом. Солидные аденокарциномы могут демонстрировать плотную эозинофильную цитоплазму, имитируя плоскоклеточную карциному. В низкодифференцированных плоскоклеточных раках, как правило, отсутствуют диагностические морфологические плоскоклеточные признаки, такие как кератинизация, роговые жемчужины и межклеточные мостики [6].

Для правильной верификации таких опухолей, если количество материала это позволяет, необходимо проводить дополнительное ИГХ-исследование с использованием как плоскоклеточных маркеров, так и маркеров пневмоцитов.

Наиболее часто применяемые маркеры при РЛ — это p40, p63, CK5/6, TTF1, CK7.

Однако следует отметить, что положительная экспрессия TTF1 наблюдается примерно в 75% аденокарцином легкого, но данный маркер также экспрессируется и в других опухолях легкого, таких как мелкоклеточный и крупноклеточный нейроэндокринный рак, в части карциноидов и в редких случаях фокально — в неороговевающей плоскоклеточной карциноме [6, 7]. Также необходимо иметь в виду, что в солидных аденокарциномах экспрессия TTF1 встречается реже, чем в аденокарциномах стелющегося и папиллярного типа [6].

Среди плоскоклеточных маркеров необходимо выделить p40 и p63.

Ген *TP63* (белок p63), расположенный на хромосоме 3q27–29, содержит 15 экзонов и является гомологом гена-супрессора опухолевого роста *TP53* (белок p53), кроме того, ген *TP63* содержит те же «горячие точки» для мутаций, играющих роль в онкогенезе, что и ген *TP53*. Физиологическая роль p63 заключается в контроле пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток-предшественников.

TP63 содержит два промотора, кодирующих два класса белков путем альтернативного сплайсинга: TAp63, содержащий домен трансактивации, и ΔNp63 (p40), в котором данный домен отсутствует. Как TAp63, так и ΔNp63 демонстрируют перекрывающееся распределение в эпителиальных тканях. Однако если экспрессия TAp63 более характерна для дифференцированных клеток, то ΔNp63 наблюдается в популяциях стволовых клеток. Оба белка (ΔNp63 и TAp63) экспрессируются в немелкоклеточном РЛ, однако ΔNp63α — достоверно преобладающая изоформа, экспрессируемая в плоскоклеточной карциноме легкого [8, 9].

Анти-p63 широко известен как ИГХ-маркер плоскоклеточного РЛ; несмотря на высокую чувствительность, связанную с тем, что антитела к p63 распознают как белок p63, так и p40, он не обладает достаточной специфичностью [7]. Белок p63 экспрессируется в 30% аденокарцином легкого [6–9] и также может выявляться в нейроэндокринных РЛ, особенно в тех, что обладают крупноклеточной морфологией. Интерпретация результатов ИГХ-исследования с использованием p63 зависит от экспрессии TTF1, поскольку только диффузное окрашивание p63 при отсутствии TTF1 свидетельствует в пользу диагноза «плоскоклеточный рак». В ряде случаев ИГХ-панель, включающая только два маркера (p63 и TTF1), может оказаться недостаточной для подтверждения плоскоклеточного рака, в таких случаях приходится прибегать к использованию дополнительных маркеров плоскоклеточной дифференцировки,

что ставит под угрозу сохранение тканей для последующих исследований [8].

Несмотря на то что антитело p40, идентифицирующее наличие белка Δ Np63, сравнительно недавно стали применять для дифференциальной диагностики плоскоклеточного РЛ и аденокарциномы, ряд исследований, проведенных различными авторами, подтвердил, что p40 обладает достаточно высокой специфичностью и чувствительностью [8]. В настоящее время белок p40 признан наиболее специфичным маркером плоскоклеточной дифференцировки и рекомендован для включения в ИГХ-панель при проведении дифференциального диагноза между плоскоклеточными и аденогенными карциномами легкого.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили 50 образцов операционного и биопсийного материала РЛ, предоставленные кафедрой патологической анатомии РМАНПО за период с 2015 по 2020 г. Образцы РЛ фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин по стандартной технологии. Информация о пациентах получена из компьютеризированной системы медицинских карт. Идентификация пациентов оставалась анонимной, и каждый случай был закодирован соответствующим образом. Выборка произведена случайным образом, критериями отбора были: достаточный объем материала, гистологические варианты опухоли — аденокарциномы солидного типа

строения (10 случаев) и плоскоклеточные неороговевающие раки (40). Все опухоли имели низкую степень дифференцировки — G3. Неинвазивные формы рака, а также аденоплоскоклеточные карциномы в исследование не включались. В 49 случаях это были первичные опухоли, в 1 случае — метастаз в надключичном лимфатическом узле. Микропрепараты, окрашенные гематоксилином и эозином, оценены двумя патологами согласно классификации ВОЗ 2015 г. для подтверждения диагноза.

В исследовании использовали следующие первичные антитела VENTANA: мышинные моноклональные антитела anti-p40 (BC28); мышинные моноклональные антитела anti-p63 (4A4); кроличьи моноклональные антитела anti-Cytokeratin 5/6 (D5/16B4); кроличьи моноклональные антитела CONFIRM anti-Cytokeratin 7 (SP52); мышинные моноклональные антитела CONFIRM anti-Thyroid Transcription Factor-1 (8G7G3/1).

Для первичного антитела anti-p40 (BC28) использован рекомендуемый производителем протокол окрашивания с системой детекции OptiView DAB IHC Detection Kit на приборе BenchMark ULTRA: депарафинирование образца, демаскировка антигена с помощью Cell Conditioning 1 — 32 мин, предварительная обработка ингибитором пероксидазы, инкубация первичного антитела в BenchMark ULTRA — 16 мин при 36°C, HQ linker OptiView — 8 мин, OptiView HRP Multimer — 8 мин, дополнительное окрашивание Hematoxylin II — 4 мин, контрастное окрашивание Bluing — 4 мин. С каждого образца опухоли дела-

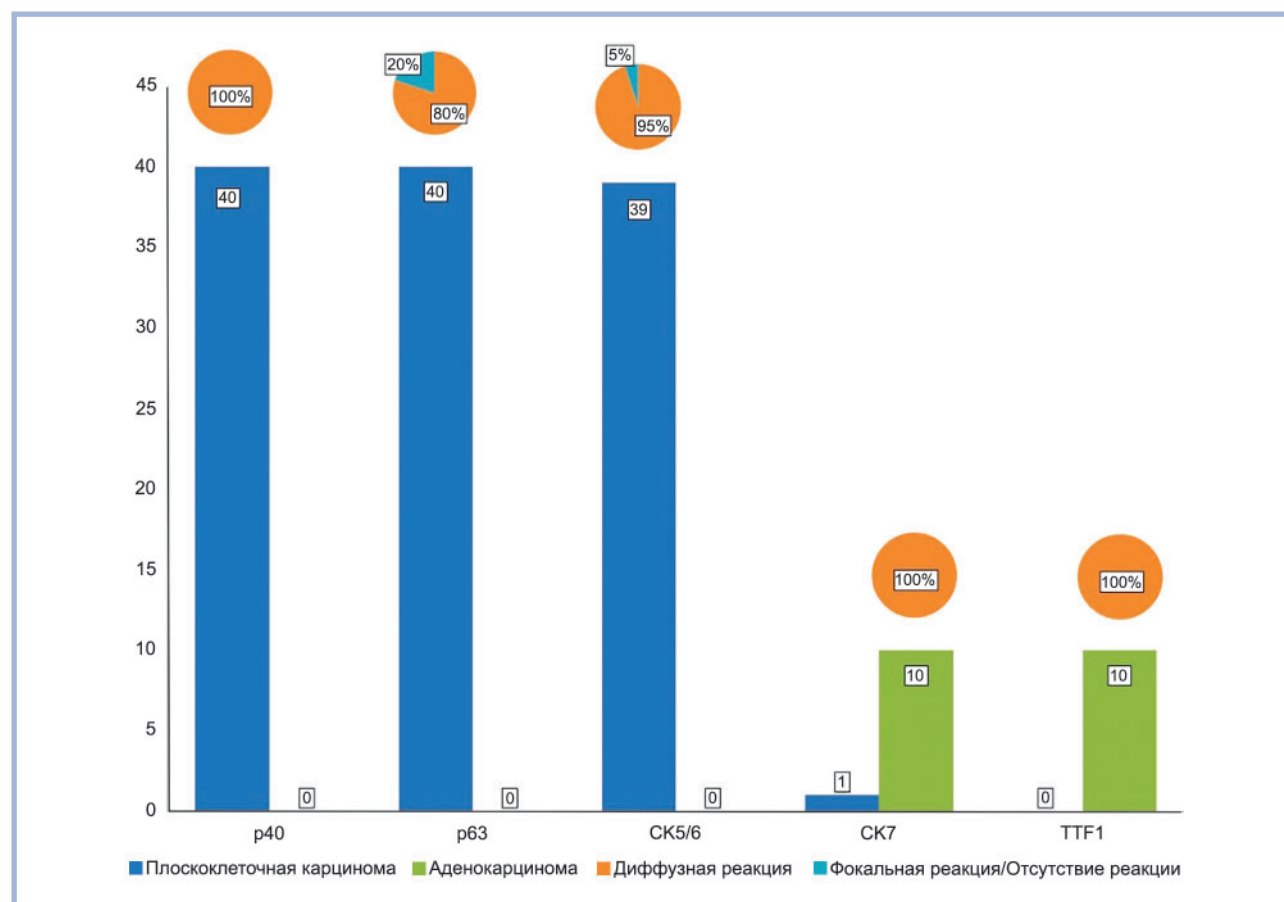


Рис. 1. Результаты исследования экспрессии p40, p63, CK5/6, CK7 и TTF1 ИГХ-методом.

Fig. 1. Results of IHC study of p40, p63, CK5/6, CK7, and TTF1 expressions.

ли по 2 среза: один — для нанесения первичных антител, второй — для негативного контроля, в качестве внешнего позитивного контроля использовали ткань плоскоклеточной карциномы легкого.

Для первичных антител CONFIRM anti-Thyroid Transcription Factor-1 (8G7G3/1), anti-p63 (4A4), anti-Cytokeratin 5/6 (D5/16B4), CONFIRM anti-Cytokeratin 7 (SP52) использовали стандартный протокол с системой детекции UltraView DAB IHC Detection Kit (VENTANA). С каждого образца опухоли делали по 2 среза: один — для нанесения первичных антител, второй — для негативного контроля,

в качестве внешнего позитивного контроля использовали для anti-p63 (4A4), anti-Cytokeratin 5/6 (D5/16B4) — ткань миндалин, для CONFIRM anti-Cytokeratin 7 (SP52) — ткань легкого. Срезы внутрилабораторного позитивного контроля наносили на стекла с изучаемыми образцами.

Результаты и обсуждение

Экспрессия p40 и p63 наблюдалась во всех случаях плоскоклеточного неороговевающего рака и отсутствовала во всех случаях аденокарциномы. ИГХ-реакция с p40 отли-

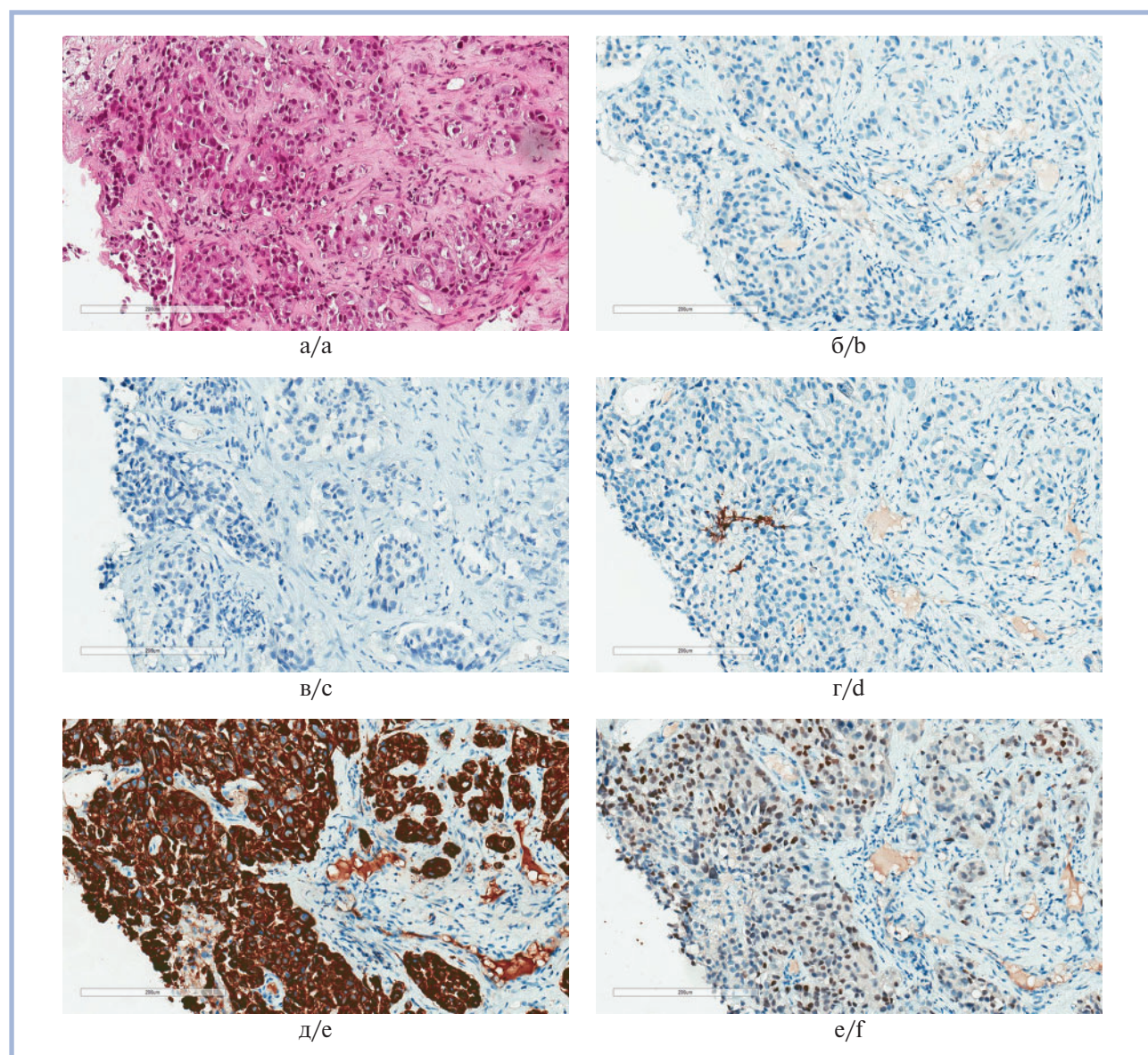


Рис. 2. Метастаз аденокарциномы легкого солидного строения в надключичном лимфатическом узле, G3. Результаты ИГХ-исследования.

а — аденокарцинома легкого солидного строения, G3. Окраска гематоксилином и эозином; б—е — ИГХ-реакции с антителами к CK5/6, p40, p63, CK7, TTF1; б — отсутствие экспрессии CK5/6 в клетках опухоли; в — отсутствие экспрессии p40 в клетках опухоли; г — отсутствие экспрессии p63 в клетках опухоли, искусственное фоновое окрашивание; д — выраженная диффузная экспрессия CK7 в клетках опухоли; е — экспрессия различной интенсивности (от слабой до выраженной) TTF1 в клетках опухоли. а—е — $\times 200$.

Fig. 2. Supraclavicular lymph node metastasis in solid lung adenocarcinoma, G3. Results of IHC study.

а — solid lung adenocarcinoma, G3. H&E staining; б—f — IHC reactions with antibodies against CK5/6, p40, p63, CK7, and TTF1; б — lack of CK5/6 expression in tumor cells; в — lack of p40 expression in tumor cells; г — lack of p63 expression in tumor cells, artifactual background staining; е — prominent diffuse CK7 expression in tumor cells; f — TTF1 expression of intensity (weak to strong) in tumor cells. а—f — $\times 200$.

чалась диффузным характером и выраженной интенсивностью, тогда как реакция с p63 в 8 случаях имела фокальный характер окрашивания умеренной и слабой интенсивности.

CK5/6 в плоскоклеточном неороговевающем раке продемонстрировал положительную экспрессию в 39 случаях, в 1 случае выявлена фокальная экспрессия слабой интенсивности, в 1 случае экспрессия отсутствовала. Во всех аденокарциномах ИГХ-реакция с данным маркером была отрицательная.

СК7 экспрессировался во всех случаях аденокарцином, также наблюдалась умеренная диффузная экспрессия данного маркера в 1 случае плоскоклеточного неороговевающего рака, при этом экспрессия TTF1 отсутствовала.

Экспрессия TTF1 отмечена во всех аденокарциномах и не определялась в опухолевых клетках плоскоклеточных неороговевающих карцином, однако присутствовала в пневмоцитах окружающей ткани (внутренний позитивный контроль) (рис. 1—4).

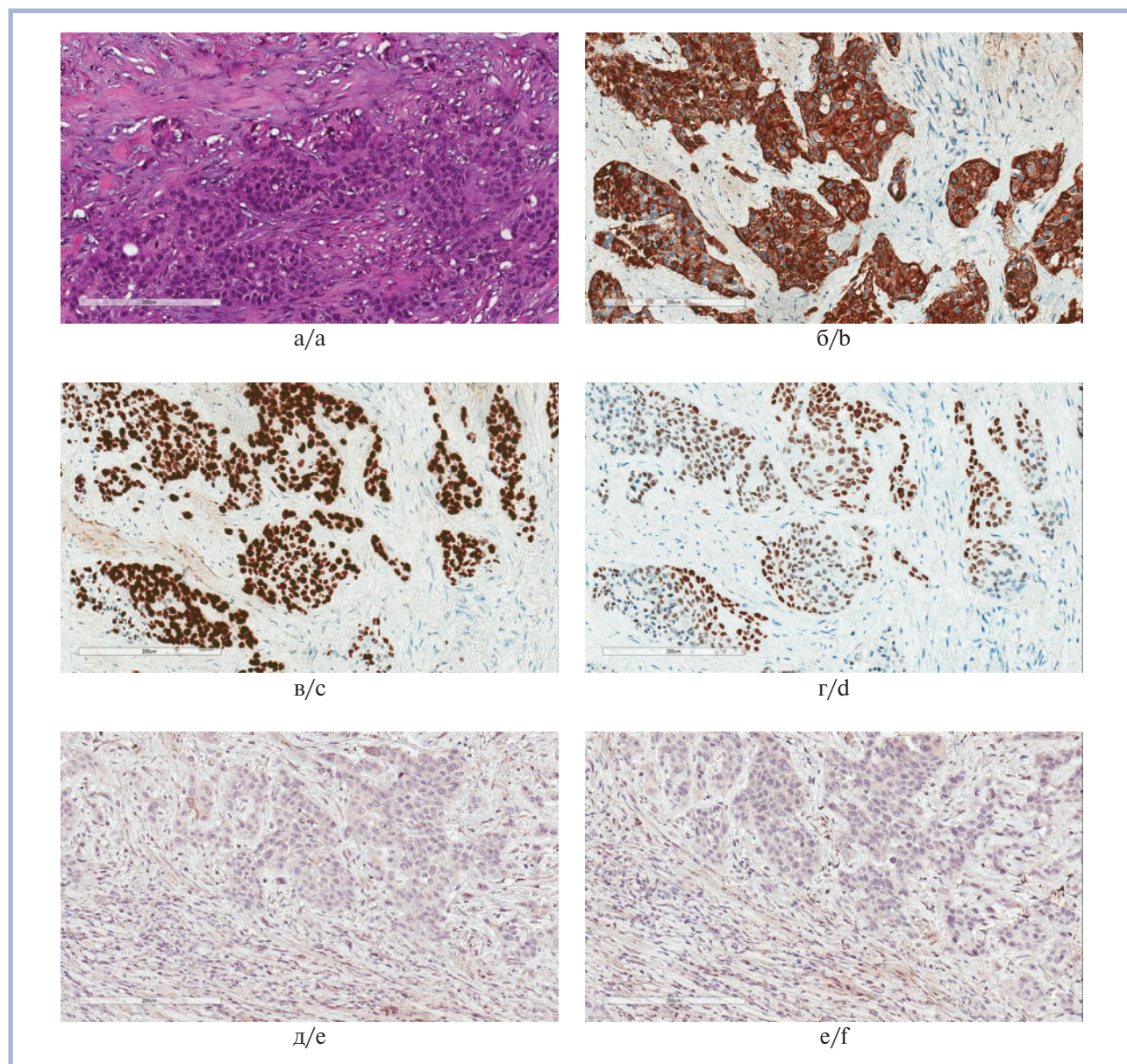


Рис. 3. Плоскоклеточный неороговевающий рак легкого, G3.

Результаты ИГХ-исследования. Отсутствие экспрессии СК7 в клетках опухоли.

а — плоскоклеточный неороговевающий рак легкого, G3. Окраска гематоксилином и эозином; б—е — ИГХ-реакции с антителами к CK5/6, p40, p63, CK7, TTF1; б — выраженная диффузная экспрессия CK5/6 в клетках опухоли; в — выраженная диффузная экспрессия p40 в клетках опухоли; г — умеренно выраженная фокальная экспрессия p63 в клетках опухоли; д — отсутствие экспрессии СК7 в клетках опухоли; е — отсутствие экспрессии TTF1 в клетках опухоли. а—е — $\times 200$.

Fig. 3. Nonkeratinizing squamous cell lung cancer, G3.

Results of IHC study. Lack of CK7 expression in tumor cells.

а — nonkeratinizing squamous cell lung cancer, G3. H&E staining; б—f — IHC reactions with antibodies against CK5/6, p40, p63, CK7, and TTF1; б — prominent diffuse CK5/6 expression in tumor cells; в — prominent diffuse p40 expression in tumor cells; д — moderate focal p63 expression in tumor cells; е — lack of CK7 expression in tumor cells; f — lack of TTF1 expression in tumor cells; а—f — $\times 200$.

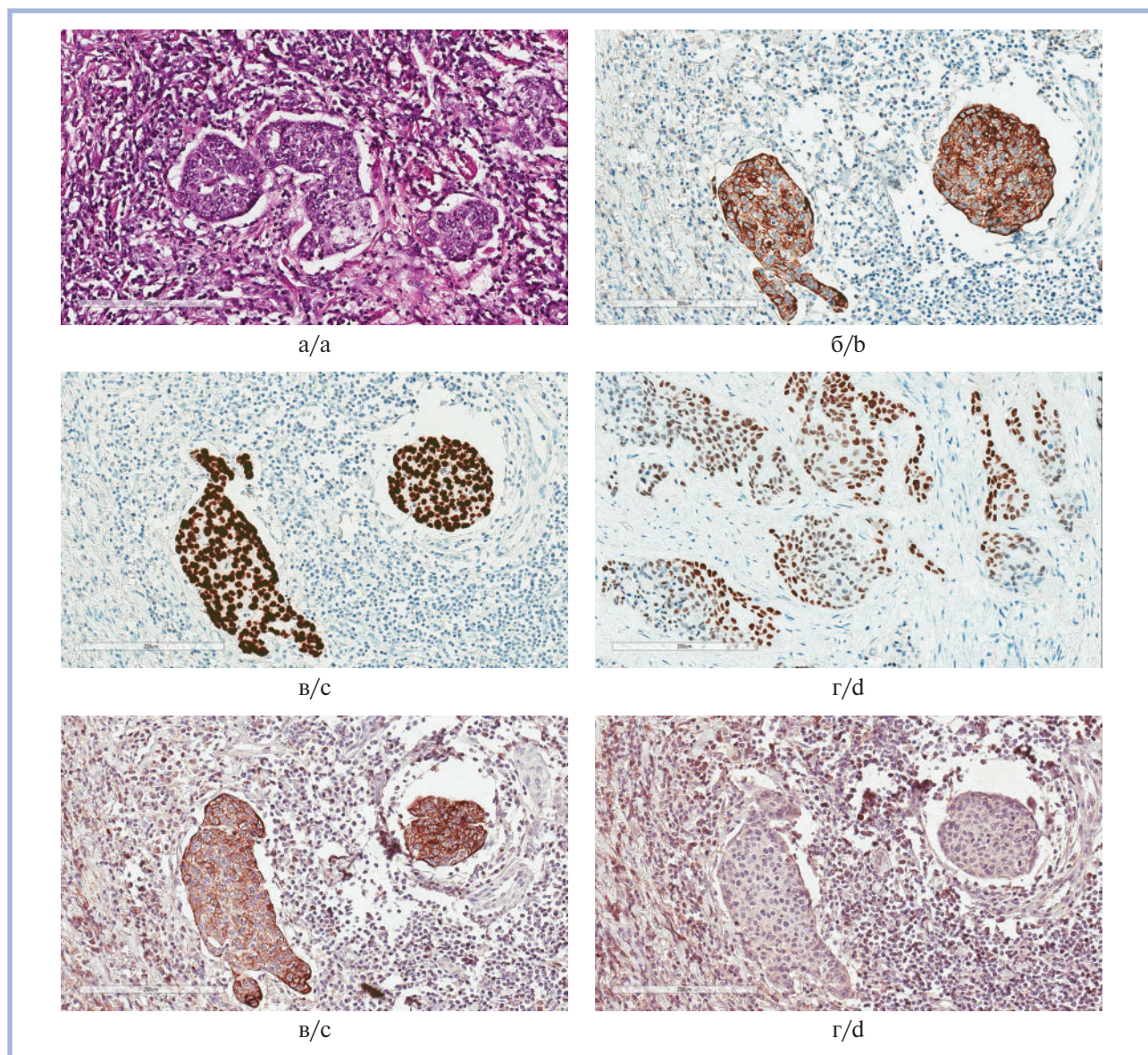


Рис. 4. Плоскоклеточный неороговевающий рак легкого, G3.

Результаты ИГХ-исследования. Наличие экспрессии CK7 в клетках опухоли.

а — плоскоклеточный неороговевающий рак легкого, G3. Окраска гематоксилином и эозином; б—е — ИГХ-реакции с антителами к CK5/6, p40, p63, CK7, TTF1; б — выраженная диффузная экспрессия CK5/6 в клетках опухоли; в — выраженная диффузная экспрессия p40 в клетках опухоли; г — умеренно и слабо выраженная экспрессия p63 в клетках опухоли; д — умеренная диффузная экспрессия CK7 в клетках опухоли; е — отсутствие экспрессии TTF1 в клетках опухоли. а—е — $\times 200$.

Fig. 4. Nonkeratinizing squamous cell lung cancer, G3.

Results of IHC study. Moderate diffuse CK7 expression in tumor cells.

а — nonkeratinizing squamous cell lung cancer, G3. H&E staining; б—ф — IHC reactions with antibodies against CK5/6, p40, p63, CK7, and TTF1; б — prominent diffuse CK5/6 expression in tumor cells; в — prominent diffuse p40 expression in tumor cells; д — moderate and weak p63 expression in tumor cells; е — moderate diffuse CK7 expression in tumor cells; ф — lack of TTF1 expression in tumor cells; а—ф — $\times 200$.

Заключение

Резюмируя полученные результаты, необходимо отметить, что в нашем исследовании маркер p40 показал более высокую специфичность по сравнению с другим маркером плоскоклеточной дифференцировки — p63, это подтверждает данные, что для верификации плоскоклеточной карциномы легкого целесообразно использовать маркер p40. При наличии ограниченного объема материала для проведения дифференциальной диагностики

ки между аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого ИГХ-методом оптимальное решение — ограничить ИГХ-панель до двух маркеров — p40 и TTF1. Это позволяет достоверно определить вариант рака и сохранить достаточное количество материала для генетического исследования.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
2. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S. ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 5):1-27. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw326>
3. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, Simms L, Shepherd FA. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two-Phase III studies. *Oncologist*. 2009;14(3):253-263. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0232>
4. Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Лактионов К.К., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2017;7(3, Прил. 2):28-42. Gorbunova VA, Artamonova EV, Breder VV, Laktionov KK, Moiseenko FV, Reutova EV, Sakaeva DD. Practical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*. 2017;7(3, Suppl 2):28-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-28-42>
5. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, Lew M, Pantelas J, Ramalingam SS, Reck M, Saqi A, Simoff M, Singh N, Sundaram B. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):911-9119. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.7293>
6. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. *WHO Classification of tumours of lung, pleura, thymus and heart*. 4th ed. Lyon: IARC; 2015.
7. Koh J, Go H, Kim MY, Jeon YK, Chung JH, Chung DH. A comprehensive immunohistochemistry algorithm for the histological subtyping of small biopsies obtained from non-small cell lung cancers. *Histopathology*. 2014;65(6):868-878. <https://doi.org/10.1111/his.12507>
8. Affandi KA, Tizen NMS, Mustangin M, Zin RMRM. p40 Immunohistochemistry is an excellent marker in primary lung squamous cell carcinoma. *J Pathol Transl Med*. 2018;52(5):283-289. <https://doi.org/10.4132/jptm.2018.08.14>
9. Nobre AR, Albergaria A, Schmitt F. A p63 isoform useful for lung cancer diagnosis — a review of the physiological and pathological role of p63. *Acta Cytol*. 2013;57(1):1-8. <https://doi.org/10.1159/000345245>

Поступила 12.05.2020

Received 12.05.2020

Принята в печать 19.06.2020

Accepted 19.06.2020

Лимфоцитарный миокардит у пациентов с COVID-19 (4 аутопсийных наблюдения)

© Е.А. КОГАН¹, Ю.С. БЕРЕЗОВСКИЙ², А.Д. КУКЛЕВА¹, Э.В. КУРИЛИНА³, Л.А. СЕМЕНОВА², О.В. БЛАГОВА¹, Н.В. ЖАРКОВ¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. А.Л. Мясникова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье описаны 4 аутопсийных наблюдения миокардита у пациентов пожилого возраста с подтвержденной коронавирусной инфекцией. Представлены данные морфологического исследования препаратов сердца, дана детальная характеристика инфильтрата в миокарде, проведено иммуногистохимическое исследование с типированием клеточного инфильтрата. Получено морфологическое и иммуногистохимическое подтверждение возможности развития лимфоцитарного вирусного миокардита при COVID-19. Особенности миокардита при COVID-19 — развитие при наличии коронарита и возможность его сочетания с лимфоцитарным эндо- и перикардитом.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, АПФ2, миокардит, эндокардит, CD3 T-лимфоциты, перфорин, TLR-4, TLR-9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коган Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Березовский Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5904-0021>

Куклева А.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-6690-3347>; e-mail: kukleva_msmu@mail.ru

Курилина Э.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3208-534X>

Семенова Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1782-7763>

Благова О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5253-793X>

Жарков Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Автор, ответственный за переписку: Куклева А.Д. — e-mail: kukleva_msmu@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Коган Е.А., Березовский Ю.С., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Семенова Л.А., Благова О.В., Жарков Н.В. Лимфоцитарный миокардит у пациентов с COVID-19 (4 аутопсийных наблюдения). *Архив патологии*. 2020;82(5):57–62. <https://doi.org/10.17116/patol20208205157>

Lymphocytic myocarditis in patients with COVID-19 (4 autopsy cases)

© Е.А. KOGAN¹, Yu.S. BEREZOVSKY², A.D. KUKLEVA¹, E.V. KURILINA³, L.A. SEMENOVA², O.V. BLAGOVA¹, N.V. ZHARKOV¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia;

³Myasnikov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper describes 4 autopsy cases of myocarditis in elderly patients with confirmed coronavirus infection. It gives the data of a morphological study of heart specimens and a detailed characterization of a myocardial infiltrate. An immunohistochemical study with cellular infiltrate typing was performed. The fact that lymphocytic viral myocarditis can develop in COVID-19 was morphologically and immunohistochemically confirmed. The features of myocarditis in COVID-19 are the development of the former in the presence of coronaritis and the possibility of its concurrence with lymphocytic endo- and pericarditis.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, ACE-2, myocarditis, endocarditis, CD3 T lymphocytes, perforin, TLR-4, TLR-9.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kogan E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Berezovsky Yu.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5904-0021>

Kukleva A.D. — <https://orcid.org/0000-0002-6690-3347>; e-mail: kukleva_msmu@mail.ru

Kurilina E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3208-534X>

Semenova L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1782-7763>

Blagova O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5253-793X>

Zharkov N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Corresponding author: Kukleva A.D. — e-mail: kukleva_msmu@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kogan EA, Berezhovsky YuS, Kukleva AD, Kurilina EV, Semenova LA, Blagova OV, Zharkov NV. Lymphocytic myocarditis in patients with COVID-19 (4 autopsy cases). *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(5):57–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20208205157>

В декабре 2019 г. у жителей китайского города Ухань была зафиксирована вспышка пневмонии неизвестной этиологии. При исследовании бронхоальвеолярного лаважа и образцов крови пациентов выявлен возбудитель — РНК-содержащий коронавирус (SARS-CoV-2); заболевание получило название COVID-19 (Coronavirus Disease-19) [1]. В марте 2020 г. ВОЗ объявила COVID-19 пандемией.

Тяжелые формы и летальность при коронавирусной инфекции ассоциированы главным образом с пожилым и старческим возрастом, а также с наличием хронических заболеваний: сахарного диабета, ожирения, бронхиальной астмы, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой патологии [2].

Все коронавирусы имеют 16 неструктурных белков в геноме, оболочку, мембрану и нуклеокапсид [3]. Сам термин «коронавирус» появился после исследования вирионов под электронным микроскопом: на поверхности из мембраны появляются многочисленные шипы, которые придают поверхности вирусной частицы вид «короны» [4]. Всего 6 коронавирусов инфицируют человека: 229E, OC43, NL63, HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV. По филогенетической основе коронавирусы делятся на 4 рода: альфа (группа 1), бета (группа 2), гамма (группа 3), дельта (группа 4). В пределах рода бета распознаются 4 линии: A, B, C, D. SARS-CoV-2 относится к бета-коронавирусам (линия B) [3].

Патогенез SARS-CoV-2 связан с использованием в качестве рецепторов связывания в клетке ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) и CD147. АПФ2 — это мембраноассоциированная пептидаза, которая высоко экспрессируется в эпителии кишечника, кардиомиоцитах сердца, эндотелии сосудов, пневмоцитах 1-го и 2-го порядка легких, альвеолярных макрофагах, подоцитах и эпителии канальцев почек, эпителии эндокринной и экзокринной паренхимы поджелудочной железы. В каскаде реакций ренин-ангиотензин-альдостероновой системы АПФ2 выполняет роль катализатора ангиотензина 2 (АТ2), истощая его уровень и таким образом снижая сосудосуживающий эффект АТ2. Кроме того, продукты деградации АТ2 обладают вазодилатирующими, антифибротическими, антипролиферативными и противовоспалительными свойствами. Таким образом, в норме АПФ2 косвенно способствует вазодилатации. Избыточная экспрессия АПФ2 облегчает проникновение вируса в клетку и его репликацию. Инфекция запускается, когда белковый S-шип мембраны присоединяется к АПФ2 в районе участка протеазной активности, тем самым снижая действие АПФ2, происходит отщепление аминокислоты АТ2 и его токсическое накопление, развивается мощный сосудосуживающий эффект, который обуславливает острый респираторный дистресс-синдром и дыхательную недостаточность [2, 5].

Поскольку рецепторы АПФ2 экспрессируются в ткани сердца (в условиях сердечно-сосудистой патологии и артериальной гипертензии отмечается высокая экспрессия), миокард является мишенью коронавируса. По данным литературы, у 19% пациентов, госпитализируемых с COVID-19, наблюдаются признаки поражения сердца, поэтому исследование механизмов и морфологических

особенностей миокардиального повреждения приобретает особое значение. Пациенты жалуются на боли в грудной клетке, гипотензию, аритмию, признаки сердечной недостаточности. Синусовая тахикардия диагностируется у 16–72% пациентов с COVID-19, кроме того, отмечаются случаи брадиаритмии, острого коронарного синдрома (с повышением уровня тропонина и появлением характерных изменений на электрокардиограмме) и внезапной сердечной смерти [6–8].

Сердечно-сосудистая манифестация при COVID-19 разнообразна: острый инфаркт миокарда, миокардит, стрессовая кардиомиопатия, неишемическая кардиомиопатия, коронарный спазм [9].

По данным литературы, клинические проявления миокардита при COVID-19 встречаются в 5–7% случаев. Однако до сих пор существует единственное подтверждение развития вирусного лимфоцитарного миокардита на основе изучения биопсийного материала, описанное авторами из Италии [10].

Представляем 4 собственных аутопсийных наблюдения миокардита у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19) (аутопсии проводили в патолого-анатомическом отделении ЦНИИ туберкулеза). Пациенты: 2 мужчины (72 года и 79 лет) и 2 женщины (69 и 79 лет). Все больные имели тяжелую форму COVID-19 с развитием тяжелого поражения легких, лечены с использованием искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У этих пациентов имелись ожирение и гипертоническая болезнь. У одного пациента 79 лет в клиническом диагнозе фигурировал острый инфаркт миокарда, который не был подтвержден при макро- и микроскопическом исследовании. На электрокардиограмме у всех пациентов зафиксирован подъем сегмента ST, что может являться симптомом миокардита. При этом признаков сепсиса не наблюдалось. Смерть пациентов наступила на 10–14-й день заболевания от нарастающей сердечно-легочной недостаточности.

Методы исследования

Проводились традиционные морфологические методы исследования: вскрытие с макроскопическим описанием, гистологический метод с окраской гематоксилином и эозином, толудиновым синим и по Ван Гизону. Серийные парафиновые срезы изучались иммуногистохимически по стандартным методикам. Использовалась расширенная панель антител: CD3 (фирма Cell Marque, кроличьи моноклональные антитела, титр разведения 1:1000), CD68 (фирма Cell Marque, мышинные моноклональные антитела, титр разведения 1:500), CD20 (фирма Cell Marque, кроличьи моноклональные антитела, титр разведения 1:500), перфорин (фирма Cell Marque, мышинные моноклональные антитела, титр разведения 1:50), TLR-4 (фирма GeneTex, кроличьи поликлональные антитела, титр разведения 1:200), TLR-9 (фирма GeneTex, кроличьи поликлональные антитела, титр разведения 1:50).

При макроскопическом исследовании сердца отмечались дилатация камер сердца, пристеночные тромбы, как

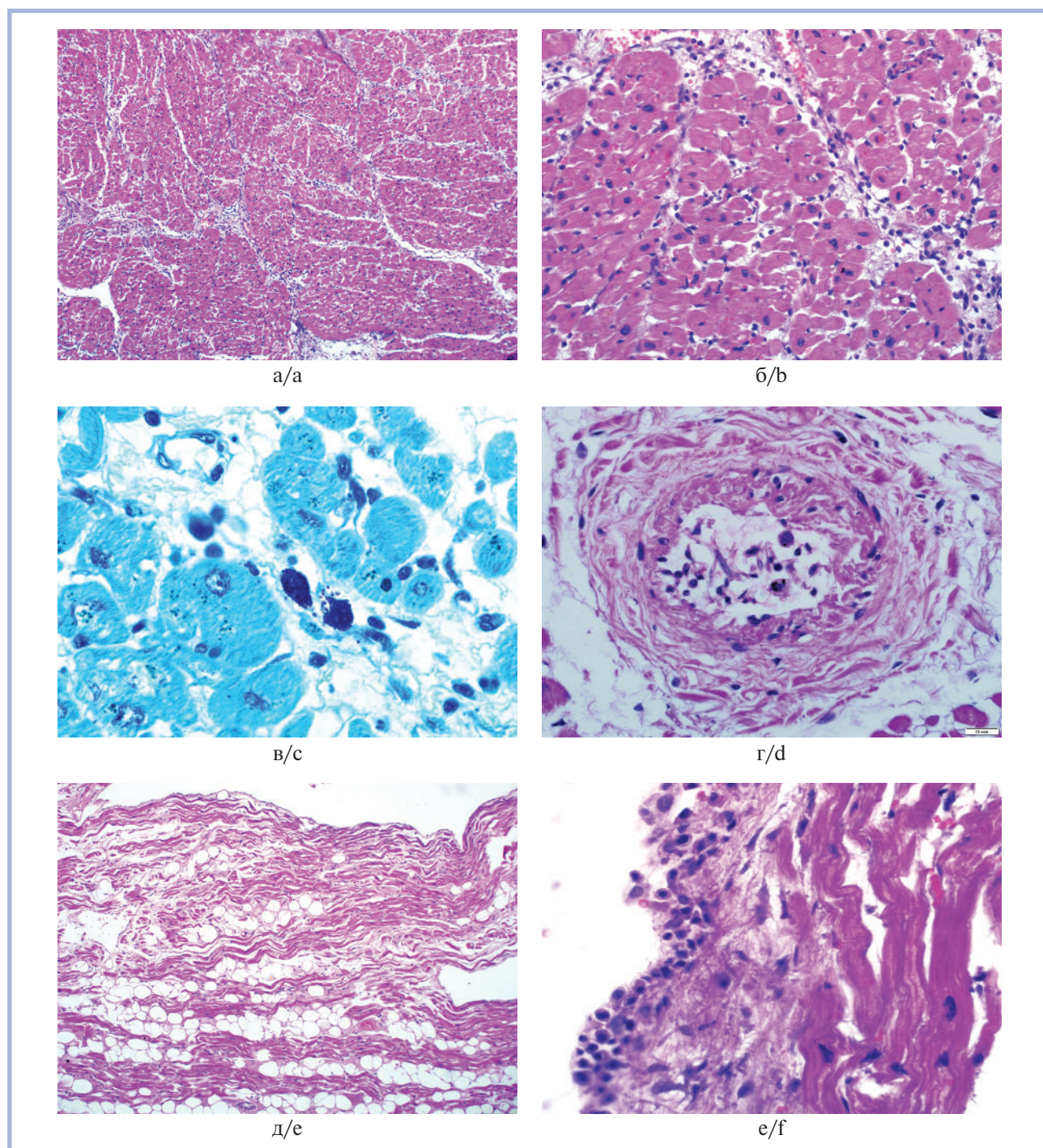


Рис. 1. Лимфоцитарный миокардит при COVID-19.

а, б — миокард с лимфогистиоцитарными инфильтратами; в — дегрануляция тучных клеток в интерстиции миокарда; г — деструктивно-продуктивный коронарит; д — липоматоз интерстиция; е — лимфоцитарный эндокардит. а, б, г, д, е — окраска гематоксилином и эозином; в — окраска толуидиновым синим. а, д — $\times 100$; б — $\times 200$; в, г, е — $\times 600$.

Fig. 1. Lymphocytic myocarditis in COVID-19.

а, б — the myocardium with lymphohistiocytic infiltrates; в — mast cell degranulation in the myocardial interstitium; д — destructive productive coronaritis; е — interstitial lipomatosis; ф — lymphocytic endocarditis. а, б, д, е, ф — H&E staining; в — toluidine blue staining. а, е — $\times 100$; б — $\times 200$; в, с, д, ф — $\times 600$.

правило в правом предсердии и желудочке, гипертрофия стенки левого желудочка (масса сердца колебалась от 300 до 430 г, толщина стенки левого желудочка — 2,4–2,7 см, правого — 0,3–0,5 см). Миокард дрябловатой консистенции, на разрезе с мелкими желтовато-красноватыми очажками.

При микроскопическом исследовании интерстиций неравномерно расширен, отечен, с наличием лимфомакрофагальных инфильтратов (более 14 лимфоцитов в 10 полях зрения при увеличении 400 крат) (рис. 1а, б) и фокусами липоматоза (рис. 1д). При окраске толуидиновым синим в ин-

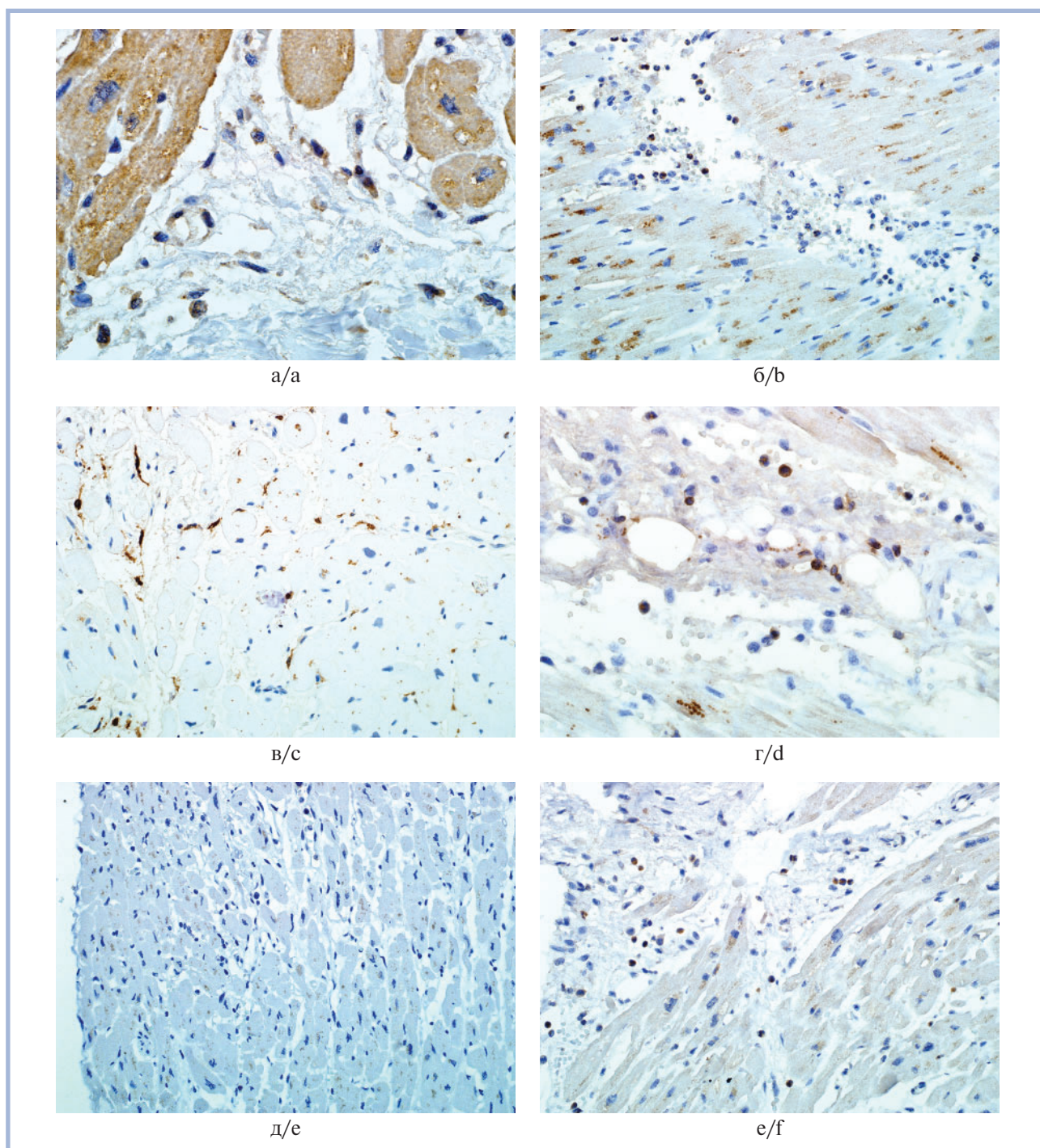


Рис. 2. Иммуногистохимическая характеристика миокардита при COVID-19.

а — выраженная экспрессия TLR 4-го типа в цитоплазме кардиомиоцитов, эндотелии сосудов, клетках инфильтрата; б — слабая экспрессия TLR 9-го типа в цитоплазме кардиомиоцитов, отдельных макрофагах; в — CD68 макрофаги в строме миокарда; г — CD3+ лимфоциты в строме миокарда (более 7 CD3+ лимфоцитов в миокарде на 1 мм²); д — отсутствие экспрессии CD20; е — экспрессия перфорина. Иммунопероксидазный метод с ДАБ. а — $\times 600$; б, в, е — $\times 200$; г — 400; д — $\times 100$.

Fig. 2. Immunohistochemical characteristics of myocarditis in COVID-19.

а — prominent TLR4 expression in the cardiomyocyte cytoplasm, vascular endothelium, and infiltration cells; б — weak TLR9 expression in the cardiomyocyte cytoplasm and individual macrophages; в — CD68 macrophages in the myocardial stroma; д — CD3⁺ lymphocytes in the myocardial stroma (more than 7 myocardial CD3⁺ lymphocytes per mm²); е — lack of CD20 expression; ф — perforin expression. Immunoperoxidase-DAB method. а — $\times 600$; б, с, ф — $\times 200$; д — $\times 400$; е — $\times 100$.

фильтрате присутствуют единичные тучные клетки с признаками дегрануляции (рис. 1в). В одном случае имелись выраженные лимфогистиоцитарные инфильтраты с при-

месью единичных лейкоцитов. Мелкие веточки коронарных артерий в состоянии деструктивно-продуктивного васкулита (коронарит), в просветах свежие тромбы (рис. 1г).

Стенки мелких веточек коронарных артерий с явлениями эндотелиита (наблюдается феномен метахромазии, свидетельствующий о дистрофических процессах в соединительной ткани стенки сосудов) (рис. 1в).

Кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, с признаками пересокращения, дистрофическими изменениями и исчезновением поперечной исчерченности в отдельных волокнах, а также с отложениями гранул липофусцина. Ядра кардиомиоцитов сохранны, гиперхромны (в отдельных кардиомиоцитах наблюдается лизис ядер). В одном случае отмечается тяжелая дистрофия кардиомиоцитов с кариопикнозом, лизисом и фрагментацией цитоплазмы и ядер. Во всех случаях наблюдаются кровоизлияния, в одном случае — мелкие очаги метастатического обызвествления миокарда.

У одного пациента миокардит сочетался с лимфоцитарным эндокардитом (рис. 1е), у другого — с лимфоцитарным перикардитом.

Согласно международным критериям Далласа, а также рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества патологов, диагноз лимфоцитарного миокардита правомочен при наличии в миокарде не менее 7 CD3+ лимфоцитов на 1 мм². Для подтверждения диагноза проводится иммуногистохимическое исследование (ИГХ-исследование) с расширенной панелью антител: CD3, CD68, CD20, перфорины, TLR-4, TLR-9. CD3 является диагностическим маркером Т-лимфоцитов. CD68 используется для обнаружения моноцитов и макрофагов. CD20 позволяет обнаружить В-лимфоциты. Перфорины — семейство цитотоксических белков гранул, содержащихся в NK-клетках и цитотоксических Т-лимфоцитах. TLR-4, TLR-9 (Toll-Like Receptors) — семейство белковых рецепторов, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, находящихся на поверхности иммунокомпетентных клеток (макрофагов, лимфоцитов) и активирующихся под воздействием инфекционных агентов. По результатам ИГХ-реакции отмечается выраженная экспрессия TLR 4-го типа в цитоплазме всех кардиомиоцитов, лимфомакрофагальных и лейкоцитарных элементов инфильтрата, клеток эндотелия сосудов, перицитов, а также гладкомышечных клеток сосудистой стенки (рис. 2а). На TLR 9-го типа наблюдается слабая реакция цитоплазмы кардиомиоцитов и отдельных лейкоцитов (рис. 2б). В строме миокарда обнаружены CD68+ макрофаги (рис. 2в). Отмечается выраженная экспрессия CD3+ лимфоцитов в интерстиции (более 7 клеток на 1 мм²) и в тромботических массах (рис. 2г). CD20+ В-лимфоциты отсутствуют во всех случаях (рис. 2д). Клетки, экспрессирующие перфорин, составляют около 25% клеток инфильтрата (рис. 2е).

Таким образом, у данных пациентов был подтвержден диагноз иммунного миокардита высокой степени активности и выраженности (более 7 CD3+ Т-лимфоцитов на 1 мм²).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45(3):230-232. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>
2. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Sbrown T, Mohareb AM. Is there an association between COVID-19 mortality and the re-

Обсуждение

Описываются разнообразные повреждения миокарда при COVID-19, что, согласно данным литературы [5], может происходить по нескольким механизмам: 1) в результате прямого повреждения миокарда, связанного с воздействием на АПФ2 [7]; 2) вследствие развития острого системного воспалительного ответа и цитокинового шторма с высоким уровнем провоспалительных цитокинов в крови; 3) при изменении соотношения потребления и доставки кислорода: повышение потребления кислорода миокардом из-за системной инфекции в сочетании с нарастающей гипоксией в крови из-за острого респираторного дистресс-синдрома; 4) по причине ишемического повреждения на фоне атеросклеротических изменений коронарных артерий и коагулопатии, ассоциированной с COVID-19; 5) в результате электролитного дисбаланса, в первую очередь гипокалиемии, которая развивается в связи с воздействием вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и способствует возникновению тахикардий; 6) вследствие токсического воздействия противовирусных и противомалярийных препаратов на сердце.

Представлены 4 случая морфологически подтвержденного лимфоцитарного миокардита с преобладанием в воспалительном инфильтрате CD3 лимфоцитов и CD68 макрофагальных элементов. При этом особенность миокардита при COVID-19 — его сочетание с коронаритом, что вносит также и ишемический генез в механизм повреждения миокарда. Высокая экспрессия TLR4 в клетках воспалительного инфильтрата, в эндотелии сосудов и кардиомиоцитах свидетельствует об участии в повреждении миокарда и реакций врожденного иммунитета, прежде всего цитокинового шторма. Слабая экспрессия TLR 9-го типа может быть связана с тем, что такой тип рецепторов активируется преимущественно ДНК-содержащими инфекционными агентами (вирус SARS-CoV-2 является РНК-содержащим).

Другая особенность поражения сердца при COVID-19 — сочетание лимфоцитарного миокардита с лимфоцитарным эндокардитом и перикардитом.

Заключение

Получено морфологическое и иммуногистохимическое подтверждение возникновения лимфоцитарного миокардита при COVID-19. Особенности миокардита при COVID-19 — развитие при наличии коронарита и возможность его сочетания с лимфоцитарным эндо- и перикардитом.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

- nin-angiotensin system? A call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa329. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
3. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490-502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>

4. Lai M, et al. *Coronaviridae*. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
5. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247-250.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
6. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, et al. COVID-19 and the cardiovascular system implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;cvaa106.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
7. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1798-1800.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
8. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003-1008.
<https://doi.org/10.1111/jce.14479>
9. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG, Messenger JC, Rao SV, Grines C, Mattu A, Kirtane AJ, Jauhar R, Meraj P, Rokos IC, Rumsfeld JS, Henry TD. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;S0735-1097(20)35026-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>
10. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, De Cobelli F, Tresoldi M, Cappelletti AM, Basso C, Godino C, Esposito A. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861-1862.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286>

Поступила 03.06.2020

Received 03.06.2020

Принята в печать 10.07.2020

Accepted 10.07.2020

Микроскопический полиангиит

© Е.А. КОГАН¹, Б.Б. САЛТЫКОВ¹, С.Г. РАДЕНСКА-ЛОПОВОК^{1, 2}, П.В. АТАНОВ¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Приводится секционное наблюдение 69-летней женщины с микроскопическим полиангиитом продолжительностью (несмотря на интенсивное лечение) около 1,5 мес. Отмечены генерализованный продуктивный васкулит, экстракапиллярный продуктивный гломерулонефрит, респираторный дистресс-синдром взрослых с очаговой пневмонией, отдельным ателектазом легкого, инфаркты селезенки, гангрена пальцев стопы, кисти. Приводятся морфологические отличия от гранулематоза с полиангиитом и синдрома Черджа—Стросса.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный васкулит, микроскопический полиангиит, морфология.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коган Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Салтыков Б.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-1154-9483>; e-mail: prof.saltykov@mma.ru

Раденска-Лоповок С.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>

Атанов П.В. — e-mail: atanov.pavel@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку: Салтыков Б.Б. — e-mail: prof.saltykov@mma.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Коган Е.А., Салтыков Б.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Атанов П.В. Микроскопический полиангиит. *Архив патологии*. 2020;82(5):63–66. <https://doi.org/10.17116/patol20208205163>

Microscopic polyangiitis

© Е.А. КОГАН¹, В.В. SALTYKOV¹, S.G. RADENSKA-LOPOVOK^{1, 2}, P.V. ATANOV¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper describes an autopsy case of a 69-year-old woman with microscopic polyangiitis lasting about 1.5 months despite intensive treatment. She had generalized productive vasculitis, extracapillary productive glomerulonephritis, adult respiratory distress syndrome with focal pneumonia, isolated lung atelectasis, splenic infarction, and toe and finger gangrene. Morphological differences from those of granulomatosis with polyangiitis and Churg-Strauss syndrome are presented.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, morphology.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kogan E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Saltykov B.B. — <https://orcid.org/0000-0002-1154-9483>; e-mail: prof.saltykov@mma.ru

Radenska-Lopovok S.G. — <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>; e-mail: radenska@mail.ru

Atanov P.V. — e-mail: atanov.pavel@yandex.ru

Corresponding author: Saltykov B.B. — e-mail: prof.saltykov@mma.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kogan EA, Saltykov BB, Radenska-Lopovok SG, Atanov PV. Microscopic polyangiitis. *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2020;82(5):63–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20208205163>

В настоящее время наблюдается рост заболеваемости первичными васкулитами с преимущественным поражением сосудов мелкого и среднего калибра, достигший 7–10 случаев на 10 млн населения [1, 2]. К ним относят АНЦА-ассоциированные васкулиты, а именно гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематозный полиангиит (синдром Черджа—Стросса) [3, 4]. При всех этих васкулитах выявляются АНЦА (анти-

нейтрофильные цитоплазматические антитела) в периферической крови, реагирующие с антигенами первичных гранул нейтрофилов и лизосом моноцитов. Возникают дегрануляция нейтрофилов и их окислительный взрыв. Центральное значение в развитии воспаления сосудов имеют стимуляция адгезии нейтрофилов к эндотелию, его повреждение и развитие микротромбозов и гиперкоагуляции [2, 4]. Этиология этих заболеваний, отмечаемых с одинаковой часто-

той у мужчин и женщин, не установлена. Характерны полиморфная клиническая картина, быстрое прогрессирование, частая резистентность к лечению [5, 6]. Считается, что если для гранулематоза с полиангиитом присущи цитоплазматические АНЦА (сАНЦА), то для других васкулитов, как правило, — перинуклеарные АНЦА (рАНЦА), ассоциированные с протеиназой 3 (ПР3) и миелопероксидазой соответственно [1, 6]. Однако наблюдаются частые исключения из этого правила [7, 8], поэтому решающим моментом для постановки диагноза является морфологическое исследование. Так, для микроскопического полиангиита характерно поражение более мелких сосудов вплоть до артериол и капилляров без формирования гранулем (как при гранулематозе с полиангиитом), эозинофилии, эозинофильной пневмонии, аллергической бронхиальной астмы (как при синдроме Черджа—Стросса) [4, 6, 8].

Приводим собственное наблюдение.

У 69-летней женщины (рост — 162 см, масса тела — 112 кг, индекс массы тела — 41), ранее длительно страдавшей гипертонической болезнью, первые симптомы настоящего заболевания были отмечены в виде онемения и слабости пальцев левой кисти. Вскоре присоединились общая слабость, прежде всего в конечностях, онемение языка, явления распространенного остеохондроза с корешковым синдромом. Уже через 2 нед больная не могла самостоятельно передвигаться. С поликлиническим диагнозом «демиелинизирующая полинейропатия» была госпитализирована в клинику Сеченовского университета, где при обследовании в крови обнаружены антитела к ПР3 в количестве 75,08 МЕ/мл и моноклональная гаммапатия G-каппа. Проведенное МРТ-исследование костей скелета исключило диффузную плазмцитому, в связи с чем доброкачественная плазмноклеточная дискразия была объяснена АНЦА-ассоциированным васкулитом. В последующем у пациентки развились сухая гангрена пальцев левой стопы и правой кисти, некроз слизистой оболочки языка, бронхопневмония, кровохарка-

нье, неоднократные геморроидальные кровотечения, прогрессирующая почечная недостаточность (уровень креатинина — до 423 мкмоль/л, мочевины — до 57,2 ммоль/л), потребовавшая проведения гемодиализа. Несмотря на лечение сверхвысокими дозами глюкокортикоидов и циклофосфамида, состояние ухудшалось, и примерно через 1,5 мес от манифестации заболевания наступила смерть при явлениях легочно-сердечной недостаточности.

Заключительный клинический диагноз: генерализованный, высокой активности АНЦА-ассоциированный васкулит с поражением почек, легких, периферической нервной системы (периферическая сенсомоторная нейропатия), кожи (гангрена пальцев левой стопы, правой кисти), языка, суставов.

На вскрытии труп пожилой женщины гиперстенического телосложения, повышенного питания (толщина подкожной жировой клетчатки на уровне пупка — 5 см), сухая гангрена вышеупомянутых пальцев конечностей, левосторонний гидроторакс (250 мл), очаг некроза языка, множественные петехиальные кровоизлияния (в кожу, слизистые оболочки, под плевру, капсулу печени), большие пестрые почки (масса левой — 230 г, правой — 245 г), отечные легкие с единичными субплевральными кровоизлияниями до 0,4 см в диаметре, очаговая пневмония в правом VI—VIII сегменте, ателектаз в правом IV сегменте размером 1,0×1,0×1,5 см (рис. 1а—в). Селезенка массой 70 г с множественными свежими и организующимися мелкими инфарктами. Обращали на себя внимание минимальные атеросклеротические изменения крупных артерий, где отмечены лишь отдельные мелкие фиброзные бляшки.

При микроскопическом исследовании в почках (рис. 2а) выявлены экстракапиллярный продуктивный гломерулонефрит, вакуольная дистрофия и некроз эпителия канальцев. В легких на фоне хронического бронхита, obstructивной эмфиземы, диффузного пневмосклероза отмечены продуктивный капиллярит и артериолит (рис. 2б)

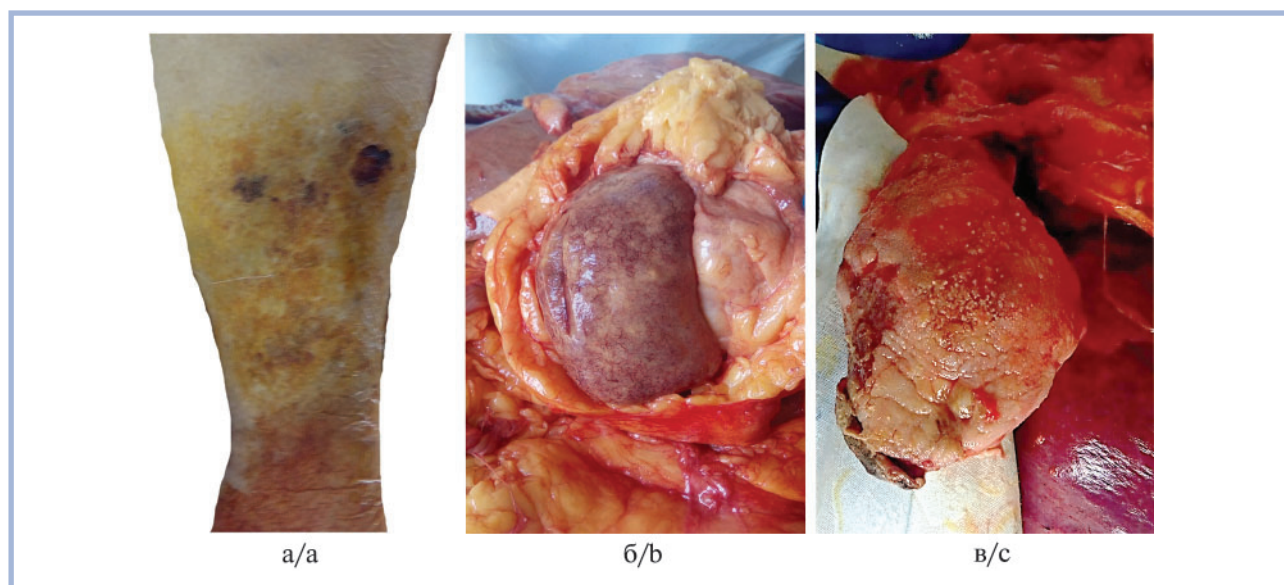


Рис. 1. Макроскопические изменения у больной микроскопическим полиангиитом.

а — петехиальные кровоизлияния и трофические язвы голени; б — большая пестрая почка; в — петехиальные кровоизлияния и участок некроза языка.

Fig. 1. Macroscopic changes in the female patient with microscopic polyangiitis.

а — petechial hemorrhages and trophic ulcers of the leg; б — large mottled kidney; в — petechial hemorrhages and a necrotic tongue segment.

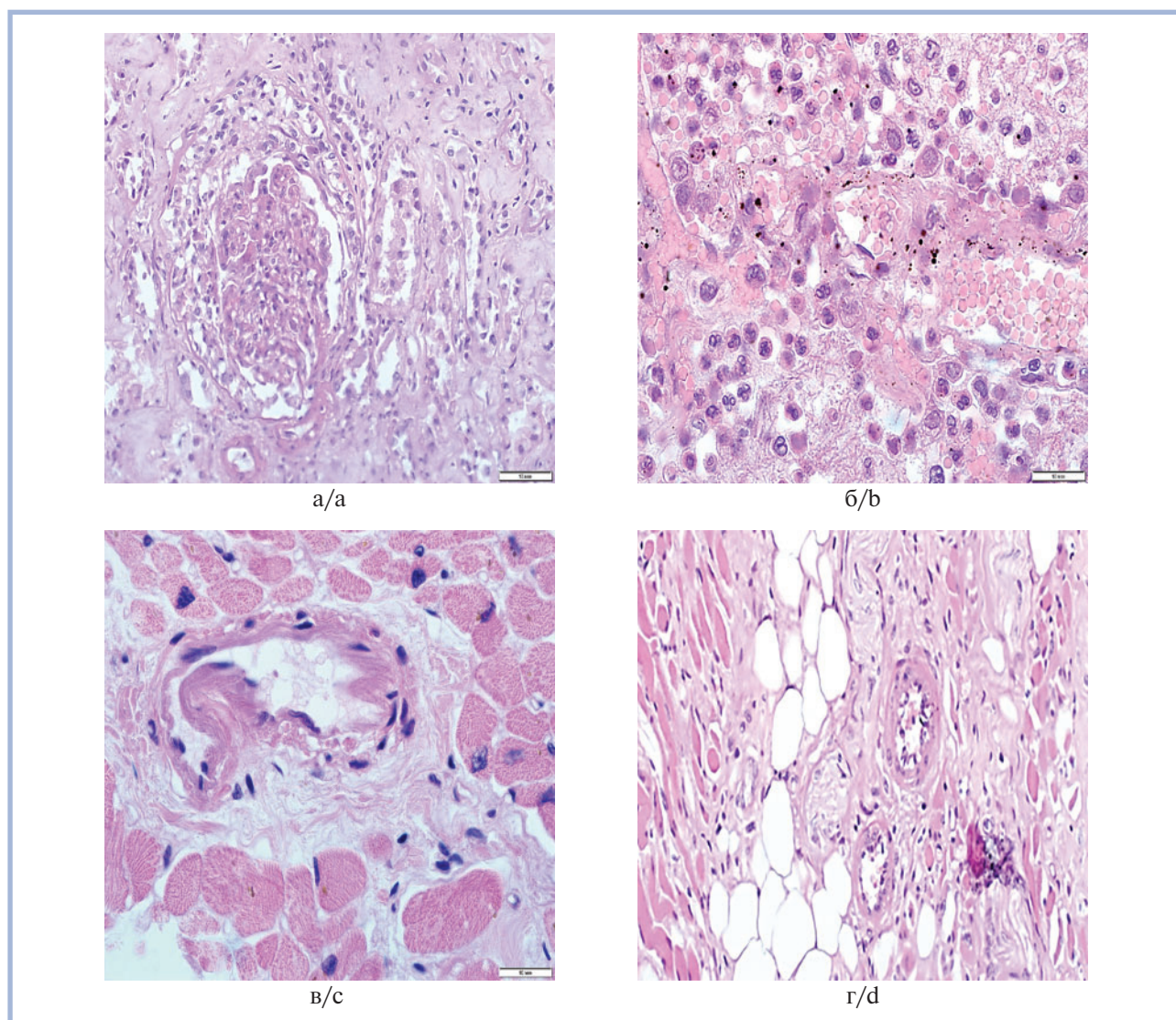


Рис. 2. Гистологические изменения у больной микроскопическим полиангиитом.

а — почка: некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями, некротизирующий васкулит, $\times 200$; б — легкое: продуктивный капиллярит, кровоизлияния, $\times 200$; в — продуктивный васкулит миокарда, $\times 400$; г — продуктивный васкулит мышцы языка, $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 2. Histological changes in the female patient with microscopic polyangiitis. H&E staining.

а — the kidney: necrotizing crescentic glomerulonephritis; necrotizing vasculitis, $\times 200$; б — the lung: productive capillaritis, hemorrhages, $\times 200$; в — myocardial productive vasculitis, $\times 400$; г — productive vasculitis of tongue muscles, $\times 200$.

с мелкими субплевральными кровоизлияниями, участки очаговой пневмонии. В гипертрофированном миокарде наряду с жировой дистрофией кардиомиоцитов наблюдался межучасточный миокардит, продуктивный капиллярит (рис. 2в). В языке под участком некроза подслизистая оболочка с выраженным лимфоидно-клеточным инфильтратом с примесью нейтрофилов и продуктивным васкулитом (рис. 2г). Практически во всех пораженных органах в микроциркуляторном русле встречались гиалиновые тромбы. В крупных нервах (бедренный, языка) осевые цилиндры сохранились, но отмечались явления периневрального склероза, что, скорее всего, связано с поражением *vasa nervorum*.

Окончательный патолого-анатомический диагноз

Основное заболевание. Микроскопический полиангиит (АНЦА-позитивный, антитела к ПР3) с поражением почек

(экстракапиллярный гломерулонефрит), легких (геморрагический альвеолит, множественные мелкие субплевральные кровоизлияния), периферической нервной системы (периферическая сенсомоторная нейропатия клинически), кожи (сухая гангрена пальцев левой стопы и мизинца правой кисти, множественные мелкие кровоизлияния), языка (очаг некроза, мелкие кровоизлияния), селезенки (множественные свежие и организующиеся инфаркты), суставов (артралгии клинические) (M31.7).

Сочетанное заболевание. Гипертоническая болезнь: эксцентрическая гипертрофия миокарда (масса сердца — 380 г, толщина стенки левого желудочка — 1,7 см, правого — 0,6 см); артериолосклеротический нефросклероз. Атеросклероз аорты (единичные фиброзные бляшки), венечных артерий сердца (единичные мелкие фиброзные бляшки), артерий головного мозга (единичные мелкие

фиброзные бляшки). Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз (I10).

Осложнения. Респираторный дистресс-синдром взрослых. Ателектаз в IV сегменте правого легкого. Хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина — до 423 мкмоль/л, мочевины — до 57,7 ммоль/л, СКФ по СКД-ЕРІ — 17,33 мл/мин/1,73 м²), леченная гемодиализом. Рецидивирующие геморроидальные кровотечения. ДВС-синдром. Анемия смешанного генеза (Hb — до 78 г/л). Межочечный миокардит. Левосторонний гидротакс (250 мл). Энцефалопатия смешанного генеза. Отек легких. Отек головного мозга.

Сопутствующие заболевания. Морбидное ожирение (индекс массы тела — 41, рост — 165 см, масса тела — 112 кг). Нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы крови — до 8,5 ммоль/л): атрофия, фиброз, липоматоз поджелудочной железы. Нарушения пуринового обмена (гиперурикемия до 765 мкмоль/л). Олигосекреторная моноклональная гаммапатия G-каппа. Множественные трофические язвы голени и стоп. Распространенный остеонхондроз позвоночника с корешковым синдромом, двусторонний коксартроз, гонартроз III—IV стадии.

Микроскопический полиангиит — некротизирующий системный васкулит преимущественно мелких сосудов (капилляров, венул, артериол) выделен как самостоятельная нозологическая единица из узелкового полиартериита ввиду клинических, морфологических и иммунологических особенностей [1, 4]. Поражение почек отмечается у 90% пациентов и нередко проявляется быстро прогрессирующим течением с развитием почечной недостаточности, особенно тяжело протекая при наличии антител к ПРЗ (как у нашей пациентки). Морфологическая картина характеризуется фибриноидным некрозом капилляров клубочков и артериол, формированием экстракапиллярных эпителиальных, затем фибринозно-эпителиальных и фиброзных полулуний. В ткани почек отсутствует отложение иммунных депозитов [5, 6, 8]. Легкие вовлекаются у 30—50% больных, развиваются кашель, одышка, крово-

харканье. Микроскопически в легочной ткани обнаруживается некротизирующий альвеолит и септальный капиллярит с нейтрофильной инфильтрацией, пневмофиброз [5, 6]. Поражение кожи наблюдается у 70% пациентов. Развиваются геморрагические и язвенно-геморрагические высыпания, преимущественно на конечностях, реже *livedo reticularis*. В симптомокомплекс заболевания входят артриты, миалгии, общая слабость. Нервная система вовлекается реже и проявляется периферической ишемической полинейропатией, энцефалопатией [8].

Постановка диагноза затруднительна в связи с полиорганностью поражения, разнообразностью клинических проявлений и отсутствием четких диагностических критериев заболевания. У данной больной учитывалось наличие гематурии с протеинурией, гистологического некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями, кожного васкулита, множественного мононеврита. Кроме этого диагноз может быть поставлен на основании «тройного» критерия васкулита (креатинин сыворотки крови выше 125 мкмоль/л, гематурия с протеинурией, альвеолярное кровотечение) и отсутствия периферической эозинофилии более 10%. Окончательный диагноз основывается на комплексных данных клинической картины, иммунологического и морфологического исследований.

Таким образом, особенностями случая являются преобладание неврологической симптоматики в дебюте заболевания, наличие флебитов с профузными кровотечениями, некротизирующего гломерулонефрита, некроза языка и высоких показателей ПРЗ (сАНЦА) в периферической крови. Совокупность этих клинических проявлений и морфологическое выявление некротизирующих васкулитов артериальных и венозных сосудов мелкого и среднего калибра позволили поставить пациентке клинический и патолого-анатомический диагноз микроскопического полиангиита.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- De Groot K, Aries PM, Haubitz M, Hellmich B, Lamprecht P, Thiel J. Anti B-cell-antibody treatment for remission in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(1):40–46. <https://doi.org/10.1055/a-1060-2736>
- Nilsen AT, Karlsen C, Bakland G, Richard Watts R, Luqmani R, Koldingsnes W. Increasing incidence and prevalence of ANCA-associated vasculitis in Northern Norway. *Rheumatology (Oxford).* 2019;kez597. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez597>
- Erden A, Bolek EC, Yardimci KG, Kilic L, Bilgen SA, Karadag O. Do ANCA-associated vasculitides and IgG4-related disease really overlap or not? *Int J Rheum Dis.* 2019;22(10):1926–1932. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13693>
- Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В., ред. *Патологическая анатомия*. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- Paltsev MA, Kaktursky LV, Zairatyants OV, eds. *Patologicheskaya anatomiya*. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.)
- Gokhale Y, Rathod R, Trivedi T, Awadh NT, Deshmukh U, Jadhav L, Pawar A. Pulmonary renal syndrome: experience from tertiary centre in Mumbai. *J Assoc Physicians India.* 2018;66(7):13–17.
- Пауков В.С., ред. *Клиническая патология*. Руководство для врачей. М.: Литтерра; 2018.
Paukov VS, ed. *Klinicheskaya patologiya*. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Litterra; 2018. (In Russ.)
- Kim SM, Choi SY, Kim SY, Kim J. Clinical characteristics of patients with vasculitis positive for anti-neutrophil cytoplasmic antibody targeting both proteinase 3 and myeloperoxidase: a retrospective study. *Rheumatol Int.* 2019;39(11):1919–1926. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04447-w>
- Rahne T, Plontke S, Keysser G. Vasculitis and the ear: a literature review. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(1):47–52. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000665>

Поступила 20.03.2020

Received 20.03.2020

Принята в печать 22.04.2020

Accepted 22.04.2020

Морфология соединительнотканного матрикса и лимфатического русла наружных половых органов при первичной массивной локализованной лимфедеме

© А.Д. ИНЕШИНА^{1, 3}, С.В. САВЧЕНКО², Н.П. БГАТОВА¹, М.Ю. СОЛУЯНОВ^{1, 3}, В.В. НИМАЕВ^{1, 3}

¹НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Институт цитологии и генетики СО РАН"», Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³Институт медицины и психологии В. Зельмана, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Первичная лимфедема наружных половых органов гигантских размеров встречается крайне редко, обычно ассоциирована с первичной лимфедемой нижних конечностей и морбидным ожирением, при котором описано особое состояние — массивная локализованная лимфедема. Изучение ремоделирования сосудистого русла и внеклеточного матрикса необходимо для выявления причин разнообразия клинических проявлений лимфедемы, в частности массивной локализованной лимфедемы.

Цель исследования — выявление особенностей структурной организации соединительной ткани и сосудистого русла наружных половых органов при первичной массивной локализованной лимфедеме. Проведен анализ клинического случая развития массивной локализованной лимфедемы наружных половых органов в сочетании с первичной лимфедемой нижних конечностей у пациента с нормальным индексом массы тела.

Материал и методы. Полученный в ходе объем-редуцирующей операции резекционный материал был использован для изучения морфологических особенностей лимфатического русла и внеклеточного матрикса кожи мошонки и мясистой оболочки яичка в сравнении с образцами без патологических изменений. Биологические образцы обрабатывали с помощью стандартных методов гистологического, иммуногистохимического и ультраструктурного анализа. Лимфатические сосуды дифференцировали, используя молекулярный маркер эндотелия лимфатических сосудов Podoplanin.

Результаты. При лимфедеме выявлено увеличение толщины всех слоев кожи мошонки, снижение объемной плотности лимфатических сосудов, расширение интерстициальных пространств, изменение структуры коллагеновых волокон, которые были гомогенизированы, разрыхлены, отечны и не образовывали трехмерную сеть. В мясистой оболочке яичка наблюдали межмышечный фиброз, расширение интерстициальных пространств и периваскулярную лейкоцитарную инфильтрацию.

Заключение. В результате проведенного гистологического и иммуногистохимического анализа выявлены изменения структурной организации соединительнотканного матрикса и лимфатического русла кожи мошонки и мясистой оболочки яичка при длительно существующей массивной локализованной лимфедеме. Особенность представленного клинического наблюдения — отсутствие признаков хронического воспаления и выраженного диффузного фиброза при первичной массивной локализованной лимфедеме мошонки у пациента с нормальным индексом массы тела.

Ключевые слова: первичная лимфедема, кожа мошонки, гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Инешина А.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-7794-9095>

Савченко С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8525-5883>

Бгатова Н.П. — <https://orcid.org/0000-0002-4507-093X>; e-mail: n_bgatova@ngs.ru

Солуянов М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2635-9161>

Нимаев В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9889-3729>

Автор, ответственный за переписку: Бгатова Н.П. — e-mail: n_bgatova@ngs.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Инешина А.Д., Савченко С.В., Бгатова Н.П., Солуянов М.Ю., Нимаев В.В. Морфология соединительнотканного матрикса и лимфатического русла наружных половых органов при первичной массивной локализованной лимфедеме. *Архив патологии*. 2020;82(5):67–72. <https://doi.org/10.17116/patol20208205167>

The morphology of the connective tissue matrix and lymphatic bed of the external genitalia in primary massive localized lymphedema

© A.D. INESHINA^{1, 3}, S.V. SAVCHENKO², N.P. BGATOVA¹, M.Yu. SOLUYANOV^{1, 3}, V.V. NIMAEV^{1, 3}

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Objective. To identify the structural organization of connective tissue and vascular bed of the external genitalia in primary massive localized lymphedema. To analyze a clinical case of the development of massive localized lymphedema of the external genitalia concurrent with primary lymphedema of the lower limb in a patient with a normal body mass index.

Material and methods. The samples obtained by resection during volume reduction surgery were used to study the morphological features of the lymphatic bed and extracellular matrix of the scrotal skin and testicular dartos versus the samples without pathological changes. Biological samples were processed using standard techniques for histological, immunohistochemical and ultrastructural analyses. Lymphatic vessels were differentiated using the molecular lymphatic endothelial marker Podoplanin.

Results. In lymphedema, there was an increase in the thickness of all scrotal skin layers, a decrease in the volumetric lymphatic vessel density, an expansion of the interstitial spaces, and a change in the structure of collagen fibers that were homogenized, loosened, and swollen and did not form a three-dimensional network. The testicular dartos exhibited intermuscular fibrosis, expansion of the interstitial spaces, and perivascular leukocytic infiltration.

Conclusion. Histological and immunohistochemical analyses revealed changes in the structural organization of the connective tissue matrix and lymphatic bed of the scrotal skin and testicular dartos in long-standing massive localized lymphedema. The feature of the described clinical case was the absence of signs of chronic inflammation and severe diffuse fibrosis in primary scrotal massive localized lymphedema in a patient with a normal body mass index.

Keywords: primary lymphedema, scrotal skin, histological and immunohistochemical studies.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ineshina A.D. — <https://orcid.org/0000-0001-7794-9095>

Savchenko S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8525-5883>

Bgatova N.P. — <https://orcid.org/0000-0002-4507-093X>; e-mail: n_bgatova@ngs.ru

Soluyanov M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2635-9161>

Nimaev V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9889-3729>

Corresponding author: Bgatova N.P. — e-mail: n_bgatova@ngs.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ineshina AD, Savchenko SV, Bgatova NP, Soluyanov MYu, Nimaev VV. The morphology of the connective tissue matrix and lymphatic bed of the external genitalia in primary massive localized lymphedema. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(5):67–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20208205167>

Лимфедема описывается как форма хронического локального прогрессирующего отека, при котором тканевая жидкость, богатая белком, накапливается в интерстициальных пространствах кожи. Длительное существование отека вызывает хроническое воспаление, гипертрофию жировой ткани, увеличение объема соединительнотканного матрикса (фиброз), что впоследствии обуславливает не только увеличение объема частей тела, но и вторичное нарушение лимфатического транспорта и дренажа [1–3]. Развитие лимфедемы сопровождается трофическими расстройствами, снижением местного иммунитета, инфицированием и развитием рожи, которая нередко имеет рецидивирующий характер и усугубляет дальнейшее течение лимфедемы.

Клинически принято различать два типа лимфедемы: первичную, ассоциируемую с наследственными нарушениями в структуре или функционировании лимфатических капилляров, и вторичную, причиной появления которой является механическое повреждение вследствие перенесенной травмы или операции либо при обструкции лимфатического русла [1, 3, 4]. Несмотря на то что в основе как первичной, так и вторичной лимфедемы лежат изменения лимфатических капилляров или сосудов и связанные с этим нарушения лимфатического оттока, развитие и течение заболевания могут отличаться у пациентов. В частности, у некоторых пациентов развивается состояние, которое носит название «массивная локализованная лимфедема», в литературе ассоциирующееся с морбидным ожирением [4–8].

До настоящего времени недостаточно изучены вопросы ремоделирования сосудистого русла и внеклеточного матрикса при развитии лимфедемы, особенности которо-

го могут лежать в основе разнообразия клинических проявлений и развития массивной локализованной лимфедемы.

Актуальность представленного исследования определяется уникальностью клинического случая массивной первичной лимфедемы, возникшей в области наружных половых органов, которая уже сама по себе является редким явлением, а в сочетании с нормальным индексом массы тела пациента позволяет расширить имеющиеся представления о характере развития лимфедемы.

Цель исследования — выявить особенности структурной организации соединительной ткани и сосудистого русла наружных половых органов при первичной массивной локализованной лимфедеме. Проведен анализ клинического случая развития массивной локализованной лимфедемы наружных половых органов в сочетании с первичной лимфедемой нижних конечностей у пациента с нормальным индексом массы тела.

Приводим описание клинического случая.

Пациент К., 29 лет, правильного астенического телосложения, рост — 179 см, масса тела — 69 кг, ИМТ — 21,5 (норма), поступил в хирургическое отделение клиники НИИ-ИКАЛ — филиала ИЦиГ СО РАН с жалобами на увеличение объема мошонки и полового члена, а также ощущение тяжести в левой конечности. После обследования сформулирован заключительный клинический диагноз: первичная лимфедема наружных половых органов, левой нижней конечности III степени.

Со слов пациента, он впервые заметил появление отека на левой нижней конечности в 17 лет. Спустя год после этого отеки также перешли на мошонку и половой член. В это же время развилась рецидивирующая рожа левой нижней конечности, полового члена и мошонки (частота

возникновения не менее 1—2 раз в год). С каждым очередным эпизодом воспаления наблюдалось увеличение отека, объема мошонки и левой нижней конечности. Формирование у пациента в возрасте 27 лет микролимфovenозного анастомоза в верхней трети левого бедра оказало лишь кратковременный и невыраженный эффект в отношении объема конечности, при этом положительная динамика со стороны мошонки отсутствовала.

По данным лимфосцинтиграфии выявлено тяжелое нарушение лимфодренажной функции левой нижней конечности. При оценке состояния отмечался отек левой нижней конечности от нижней трети голени до верхней трети бедра. Окружность обеих нижних конечностей справа и слева соответственно: стопа — 21,5 см и 24,5 см, нижняя треть голени — 19 см и 26 см, средняя треть голени — 33 см и 36 см, верхняя треть голени — 29 см и 38,5 см, нижняя треть бедра — 31 см и 43,5 см, средняя треть бедра — 39 см и 48 см, верхняя треть бедра — 44 см и 46,5 см. Мошонка резко увеличена за счет отека (преимущественно правой половины), в нижней ее трети имелось утолщение и уплотнение кожи без флюктуации. Размеры мошонки: длина — 85 см, ширина — 18 см, окружность в верхней трети максимальная — 53 см, в нижней — 52 см.

Половой член также увеличен в размерах за счет отека, головка открывается легко, признаков баланопостита нет. Трофических нарушений нет, поверхностные вены не изменены. Стопы на ощупь теплые, пульсация прощупывается на всех уровнях.

Наличие тяжелой формы лимфедемы послужило показанием к хирургическому лечению. В качестве антибактериальной профилактики интраоперационно внутривенно введен 1 г сульперазона. Пациенту под спинальной анестезией произведена резекция лимфедематозных тканей мошонки в пределах ее полости (3600 г), а также резекция крайней плоти. Пациент выписан на 6-е сутки после операции, заживление первичным натяжением, рекомендовано бандажирование мошонки, использование компрессионного чулка на левую нижнюю конечность.

Материал и методы

В ходе оперативного вмешательства получены образцы кожи мошонки и мясистой оболочки яичка. Биологические образцы для морфологического анализа зафиксированы в 4% растворе формальдегида, обработаны по стандартной гистологической методике и залиты в парафин. В качестве контроля использованы кусочки кожи мошонки и мясистой оболочки яичка размером 0,5×0,5×0,3 см, взятые от скоропостижно умерших в результате острых форм ишемической болезни сердца (материал получен из архива танатологического отдела Новосибирского бюро судебно-медицинской экспертизы). Во всех случаях осуществлялся забор патологически неизмененных тканей от неостребованных умерших.

В ходе исследования для визуализации сосудистого русла мошонки использовали окрашивание парафиновых срезов гематоксилином и эозином и иммуногистохимический анализ с применением молекулярного маркера эндотелиоцитов лимфатических сосудов Podoplanin. Этапы иммуногистохимической реакции (депарафинизация, демаскировка, гибридизация с первичными антителами и т.д.) проводили согласно стандартной методике. Образцы ткани инкубировали с первичными антителами к Podoplanin (D2-40, Monosan, Нидерланды) в течение 16 ч при 4°C, далее —

с соответствующими вторичными поликлональными антителами козла к IgG кролика (ab6789, Abcam, Великобритания) в разведении 1:3000. По завершении этого процесса образцы ткани отмывали, контрастировали раствором гематоксилина, дегидратировали в серии спиртов повышающейся концентрации и заключали в монтирующую среду.

Полученные препараты изучали с помощью светового микроскопа LEICA DME (Leica Microsystems, Германия) и фотографировали с помощью компьютерной программы AVerTV6. Микрофотографии морфометрировали, используя программу ImageJ (Wayne Rasband, США).

Срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, служили для оценки состояния слоев кожи, интерстиция и кровеносного русла. Критериями лимфатических сосудов были Podoplanin-положительные сосуды с просветом внутри и наличием эндотелиальной выстилки. Объемную плотность Podoplanin-положительных лимфатических сосудов и интерстициальных пространств оценивали с использованием закрытой тестовой системы с 500 точками. Окрашенные образцы кожи мошонки при морфометрии разбивали на зоны (сосочковый и сетчатый слой дермы, мясистую оболочку яичка) и исследовали на отдельных препаратах. В каждом слое ткани рассмотрено по 30 полей зрения при увеличении 400 крат с общей площадью 0,45 мм². Объемную плотность рассчитывали как отношение количества точек, попавших на структуру, к общему числу точек тестовой системы.

Для исследования состояния внеклеточного матрикса мясистой оболочки яичка использовали метод электронной микроскопии. Образцы мышечной оболочки фиксировали в 4% растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, дофиксировали в течение 1 ч в 1% растворе OsO₄ (осмий тетраоксид) на фосфатном буфере (pH 7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Из полученных блоков изготавливали ультратонкие срезы толщиной 70—100 нм на ультратоме Leica EM UC7 (Leica Microsystems, Германия), контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца. Фотографии получали с помощью электронного микроскопа JEM 1400 (JEOL, Япония) Центра коллективного пользования ИЦиГ СО РАН.

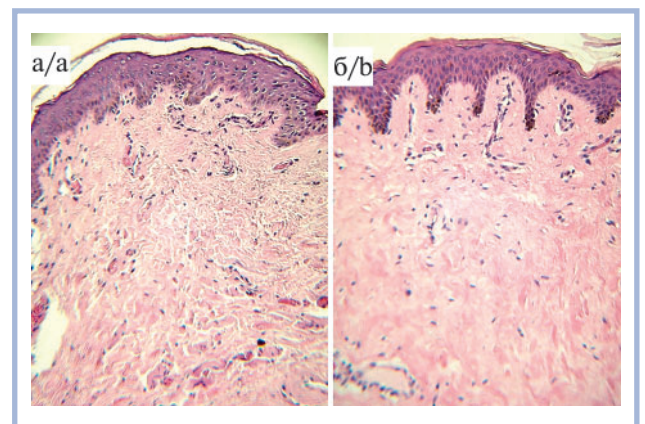


Рис. 1. Структура кожи мошонки.

а — контроль; б — лимфедема. Отсутствие фиброза и воспалительных инфильтратов. Окраска гематоксилином и эозином, ×100.

Fig. 1. The structure of the scrotal skin.

а — control; б — lymphedema. Lack of fibrosis and inflammatory infiltrates. H&E staining, ×100.

Анализ данных проводили, используя пакет прикладных программ Statistica 10 производства StatSoft Inc. (США), вычисляли среднюю арифметическую величину (M), ошибку репрезентативности средней величины (m) и значимость различий средних величин (p) на основании U -критерия Манна—Уитни уровня достоверности 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Кожа мошонки с лимфедемой в сравнении с кожей в норме была утолщена за счет как сосочкового, так и сетчатого слоя (рис. 1). Во всех образцах идентифицированы Podoplanin-положительные лимфатические сосуды (рис. 2). При лимфедеме наблюдали более низкую объемную плотность лимфатических сосудов. Величина данного параметра в сосочковом слое дермы была меньше по сравнению с нормой на 98%, а в сетчатом — на 43% (рис. 3). На фоне снижения объемной плотности лимфатических сосудов в образцах кожи мошонки отмечали расширение как интерстиция в целом, так и околососудистых пространств. Объемную плотность интерстициальных пространств оценивали так же, как и лимфатических сосудов, на всей исследуемой площади. В образцах сетчатого слоя дермы кожи мошонки величина данного параметра была больше на 52%, чем в норме (рис. 4).

В норме сетчатый слой дермы представлен мощной трехмерной сетью, преимущественно состоящей из пучков коллагеновых волокон, диаметр которых составлял $3,52 \pm 0,51$ мкм. Особенность организации лимфедематозной ткани — изменение структуры коллагеновых волокон, которые гомогенизированы, разрыхлены, отечны и не образовывали, в отличие от контроля, трехмерную сеть.

В мясистой оболочке яичка, как и в коже мошонки, присутствовали отек интерстиция и расширение околососудистых интерстициальных пространств. Кроме того, отмечали периваскулярную лейкоцитарную инфильтра-

цию и межмышечный фиброз. Между гладкомышечными клетками наблюдали накопление коллагеновых волокон (рис. 5).

Имеющиеся в литературе данные о массивной локализованной лимфедеме различного анатомического расположения обычно ассоциированы с ожирением и метаболическим синдромом. Практически не встречаются сведения об этой патологии у больных с нормальным индексом массы тела. Еще более редким заболеванием является первичная лимфедема наружных половых органов [8]. Особенности клинического наблюдения первичной массивной локализованной лимфедемы мошонки явилось отсутствие признаков хронического воспаления и выраженного диффузного фиброза. Указанные признаки, по данным литературы [3—5], считаются типичными морфологическими проявлениями лимфедемы. В представленном наблюдении отмечались обширный отек с расширением интерстициальных пространств, снижение объемной плотности лимфатического русла как на уровне дермы, так и в мясистой оболочке яичка. Подобная вариативность морфологических проявлений лимфедемы показывает, что рассматривать хроническое воспаление и его последствия как основную причину развития первичной массивной локализованной лимфедемы однозначно не следует.

Заключение

Представлены клинико-морфологические данные редко встречающейся патологии — первичной лимфедемы наружных половых органов, особенностью которой явилось ее развитие у пациента с нормальным индексом массы тела. Проведенные гистологический и иммуногистохимический анализы (с определением Podoplanin-положительных лимфатических сосудов) позволили выявить снижение объемной плотности лимфатических сосудов кожи мошонки, главным образом сосочкового слоя, увеличение объемной плотности интерстициальных пространств, гомогенизацию, отечность

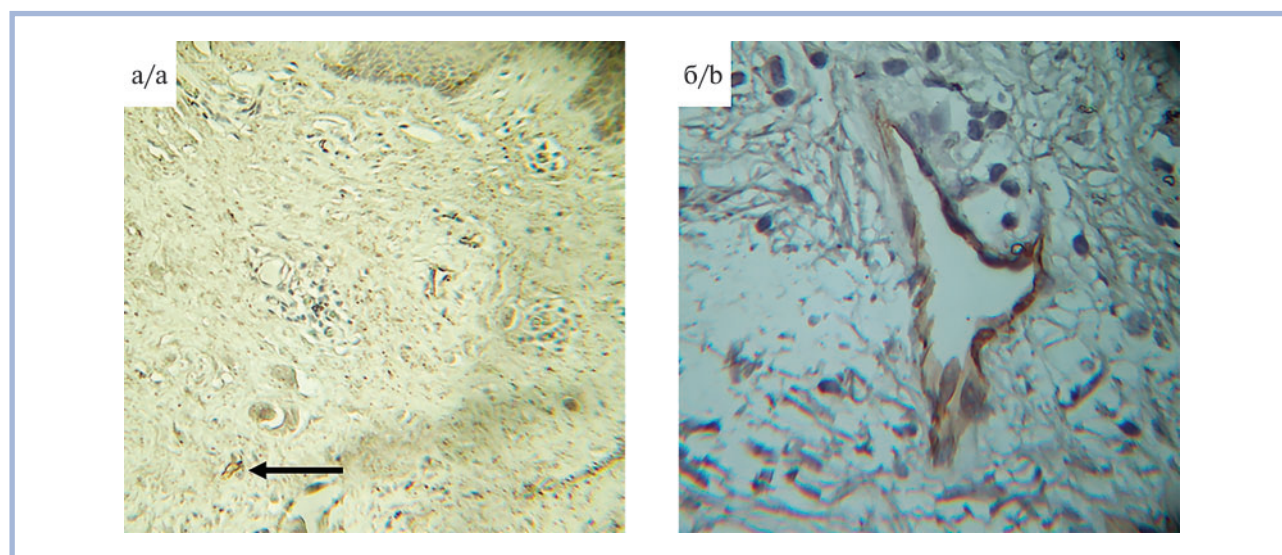


Рис. 2. Иммуногистохимическое выявление лимфатических сосудов в коже мошонки.

а, б — Podoplanin-положительные лимфатические сосуды (стрелка). а — $\times 100$; б — $\times 400$.

Fig. 2. Immunohistochemical detection of lymphatic vessels in the scrotal skin.

а, б — Podoplanin-positive lymphatic vessels (arrow). а — $\times 100$; б — $\times 400$.

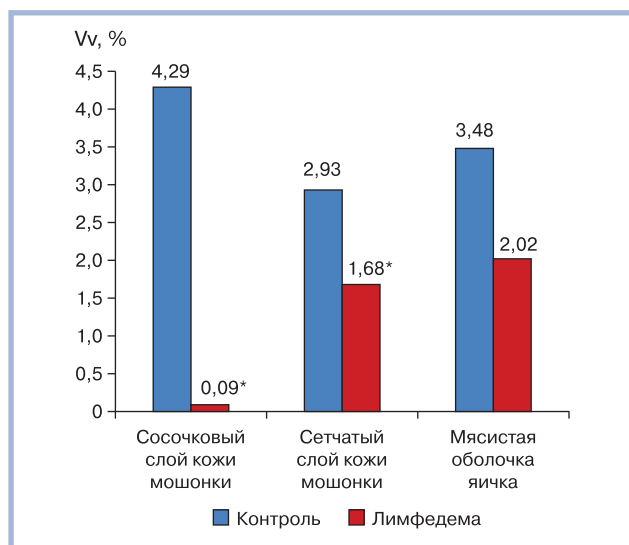


Рис. 3. Объемная плотность Podoplanin-положительных лимфатических сосудов при лимфедеме мошонки.

Vv — объемная плотность сосудов (в %), * — достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Fig. 3. The volume density of Podoplanin-positive lymphatic vessels in scrotal lymphedema.

Vv — vascular volume density (%), * — significant differences compared to the control ($p < 0.05$).

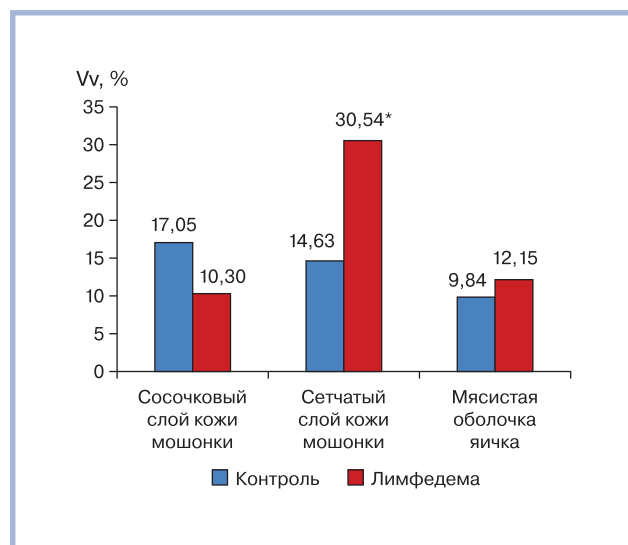


Рис. 4. Объемная плотность интерстициальных пространств при лимфедеме мошонки.

Vv — объемная плотность интерстициальных пространств (в %), * — достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Fig. 4. The volume density of the interstitial spaces in scrotal lymphedema.

Vv — the volume density of interstitial spaces (%), * — significant differences compared to the control ($p < 0.05$).

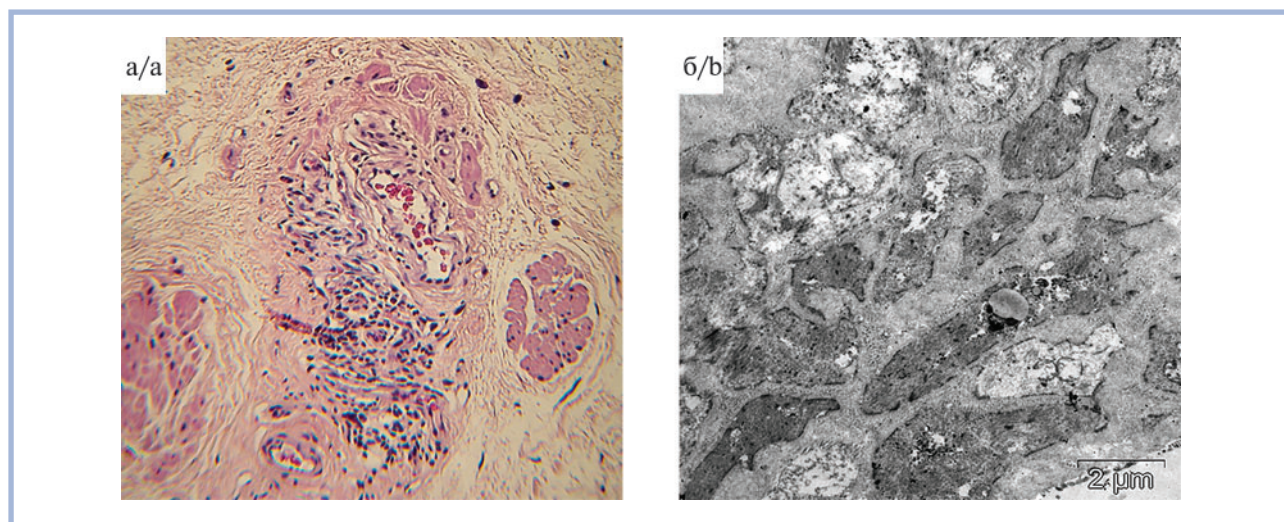


Рис. 5. Мясистая оболочка яичка.

а — периваскулярная лейкоцитарная инфильтрация (стрелки) и отек интерстиция (звездочки). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — коллагеновые волокна между гладкомышечными клетками (звездочки), $\times 8000$.

Fig. 5. Testicular dartos.

а — perivascular leukocyte infiltration (arrows) and interstitial edema (asterisks). H&E staining, $\times 100$; б — collagen fibers between the smooth muscle cells (asterisks), $\times 8000$.

и нарушение трехмерной структуры коллагеновых волокон. В мясистой оболочке яичка отмечали периваскулярную лейкоцитарную инфильтрацию, кроме того, ультраструктурный анализ показал наличие межмышечного фиброза — накопление коллагеновых волокон между гладкомышечными клетками. Изменения структурной организации соединительнотканного матрикса

и лимфатического русла кожи мошонки и мясистой оболочки яичка — особенности длительно существующей массивной локализованной лимфедемы наружных половых органов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg.* 2007;59(4):464-472. <https://doi.org/10.1097/01.sap.0000257149.42922.7e>
2. Randolph GJ, Ivanov S, Zinselmeyer BH, Scallan JP. The lymphatic system: integral roles in immunity. *Annu Rev Immunol.* 2017; 35(1):31-52. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055354>
3. Dayan JH, Ly CL, Kataru RP, Mehrara BJ. Lymphedema: pathogenesis and novel therapies. *Annu Rev Med.* 2018;69(1):263-276. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-060116-022900>
4. Lee B, Rockson SG, Bergan J. Lymphedema. A concise compendium of theory and practice. *Springer.* 2018;33-35. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-52423-8>
5. Greene AK, Slavin SA, Brorson H. *Lymphedema: presentation, diagnosis, and treatment.* Cham, Switzerland: Springer; 2015;26-27. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14493-1>
6. Lu S, Tran TA, Jones DM, Meyer DR, Ross JS, Fisher HA, Carlson JA. Localized lymphedema (elephantiasis): a case series and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2009;36(1):1-20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2008.00990.x>
7. Wisenbaugh E, Moskowitz D, Gelman J. Reconstruction of massive localized lymphedema of the scrotum: results, complications, and quality of life improvements. *Urology.* 2018;112:176-180. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.09.063>
8. Lee S, Han JS, Ross HM, Epstein JI. Massive localized lymphedema of the male external genitalia: a clinicopathologic study of 6 cases. *Hum Pathol.* 2013;44(2):277-281. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.05.02>

Поступила 27.01.2020

Received 27.01.2020

Принята в печать 22.04.2020

Accepted 22.04.2020

Изменение содержания железа в структурах головного мозга при старении и ассоциированных с ним нейродегенеративных заболеваниях

© В.Н. САЛЬКОВ, Р.М. ХУДОЕРКОВ

ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Проанализированы данные литературы об изменении содержания железа и его метаболитов в структурах головного мозга при старении и нейродегенеративных заболеваниях — болезни Паркинсона (БП) и болезни Альцгеймера (БА). Выявлено, что при старении изменяется содержание железа в нигростриатных образованиях головного мозга: увеличивается уровень негемового железа и ферритина и также накапливается нейромеланин в нейронах черного вещества. Накопление нейромеланина в совокупности с увеличением содержания ферритина можно рассматривать как морфохимический признак нейропротекторного эффекта нервной ткани при старении. Уровень железа при БП и БА по сравнению с таковым при физиологическом старении продолжает увеличиваться, а способность хелатирующих агентов связывать железо уменьшается (ферритина в клетках нейроглии и нейромеланина в нейронах), что активирует механизмы клеточной деструкции. В результате при БП нарушается агрегация α -синуклеина, что приводит к образованию телец Леви, а при БА белок-предшественник бета-амиоида (APP) подвергается протеолизу и это приводит к формированию амилоидных бляшек, что служит триггером последующих нейродегенеративных изменений, включающих гибель нейронов.

Ключевые слова: накопление железа, головной мозг, старение, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сальков В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-1580-0380>

Худоевков Р.М. — <https://orcid.org/0000-0002-6951-3918>

Автор, ответственный за переписку: Сальков В.Н. — e-mail: vla-salkov@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сальков В.Н., Худоевков Р.М. Изменение содержания железа в структурах головного мозга при старении и ассоциированных с ним нейродегенеративных заболеваниях. *Архив патологии*. 2020;82(5):73–78. <https://doi.org/10.17116/patol20208205173>

Changes in iron content in brain structures during aging and associated neurodegenerative diseases

© V.N. SALKOV, R.M. KHUDOYERKOV

Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The literature data on changes in the content of iron and its metabolites in brain structures during aging and neurodegenerative diseases (Parkinson's disease — PD and Alzheimer's disease — AD) are analyzed. It was revealed that with aging, the iron content in nigrostriatal formations of brain changes: the level of non-heme iron and ferritin increases and neuromelanin also accumulates in neurons of black substance. The accumulation of neuromelanin in combination with increase in ferritin content can be considered as a morphochemical sign of neuroprotective effect of nervous tissue during aging. The iron level in PD and AD compared with that during physiological aging continues to increase, and the ability of chelating agents to bind iron decreases (ferritin in neuroglia cells and neuromelanin in neurons), which activates the mechanisms of cell destruction. As a result, in PD, the aggregation of α -synuclein is disrupted, which leads to the formation of Levi bodies, and in AD, the amyloid beta precursor protein (APP) undergoes proteolysis and this leads to the formation of amyloid plaques, which triggers subsequent neurodegenerative changes, including the death of neurons.

Keywords: iron accumulation, brain, aging, Parkinson's disease, Alzheimer's disease.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Salkov V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-1580-0380>

Khudoyerkov R.M. — <https://orcid.org/0000-0002-6951-3918>

Corresponding author: Salkov V.N. — e-mail: vla-salkov@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Salkov VN, Khudoyerkov RM. Changes in iron content in brain structures during aging and associated neurodegenerative diseases. *Archive of Pathology = Arkhiiv patologii*. 2020;82(5):73–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20208205173>

В современной литературе большое внимание уделяется изучению изменений клеточных структур головного мозга при старении и ассоциированных с ним нейродегенеративных заболеваниях [1], так как за последние 25 лет в России, как и в других европейских странах, значительно увеличилось число лиц старше 80 лет [2]. К наиболее распространенным нейродегенеративным заболеваниям, ассоциированным с пожилым возрастом, относят болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Альцгеймера (БА) [3]. Эти заболевания, как и физиологическое старение, характеризуются изменением в нервной ткани содержания железа [4] — важнейшего микроэлемента, который обеспечивает транспорт и катализацию кислорода (гемовая форма) и является структурной составляющей многих ферментов (негемовая форма), участвующих в биохимических процессах, протекающих в нервной ткани. Вместе с тем данные об изменении количества соединений негемового железа в структурах головного мозга при БП разрознены, а при БА противоречивы. Одни авторы считают, что концентрация соединений железа в клеточных структурах головного мозга при БА существенно увеличивается [5], а другие сообщают о том, что она практически не меняется [6]. В связи с этим в представляемой статье мы обобщили имеющиеся в доступной литературе сведения об изменении содержания соединений негемового железа в структурах головного мозга при старении и возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваниях (БП и БА).

Изменение содержания негемового железа в головном мозге при старении

Соединения железа по мере физиологического старения накапливаются в структурах головного мозга [7]. Основным белковым комплексом, депонирующим внутриклеточное железо в головном мозге, является ферритин, который обнаруживается практически во всех клеточных элементах, образуя легкодоступный резерв для синтеза железосодержащих соединений, где он находится в растворимой, неионной и нетоксичной форме. Ферритины млекопитающих содержат переменное количество двух типов полипептидных цепей, тяжелой (H) и легкой (L). Последняя связана непосредственно с накоплением железа, тогда как H-цепь, содержащая специальный ферроксидный центр, катализирует быстрое окисление железа из двухвалентной (II) в трехвалентную (III) форму.

По данным литературы, в пожилом возрасте (67—88 лет) по сравнению со зрелым (27—66 лет) содержание H-ферритина было выше в лобной области коры, хвостатом ядре, скорлупе, черном веществе и бледном шаре [8]. Концентрация L-ферритина с возрастом увеличивалась только в черном веществе и бледном шаре. При этом обнаружено, что уровень H- и L-ферритина в черном веществе значительно превосходил аналогичный показатель в области голубого пятна и с возрастом увеличивался, тогда как в самом голубом пятне он существенно не менялся [9]. Однако в указанных структурах головного мозга содержание L-ферритина было значительно ниже, чем H-ферритина. Накопление H- и L-ферритина в черном веществе определяли в основном в не пигментированных нейронах и клетках нейроглии, по большей части в олигодендроцитах. Одновременно с увеличением содержания H- и L-ферритина с возрастом линейно увеличивалась концентрация железа и нейромеланина в черном веществе, тогда как в голубом пятне уровень железа оставался неизменным, а уровень нейромеланина возрастал. Учитывая накопление соеди-

нений железа с возрастом в структурах черного вещества и отсутствие подобных изменений в голубом пятне, а также увеличение концентрации нейромеланина в упомянутых образованиях головного мозга, авторы предположили, что по сравнению с нейронами черного вещества нейроны голубого пятна менее уязвимы при окислительном стрессе и это обусловлено способностью нейромеланина хелатировать железо. Аналогичную функцию для ионов железа в олигодендроцитах выполняют ферритины [9].

Предполагают, что увеличение концентрации H-ферритина при старении — это компенсаторный ответ на накопление железа, который препятствует увеличению содержания его свободной формы в черном веществе головного мозга [9]. Вместе с тем возрастная дисфункция ферритина может способствовать тому, что реактивная форма железа (II) будет терять способность к окислению и образованию ионов железа (III), характеризующихся стабильностью и возможностью депонирования в клеточных структурах черного вещества головного мозга [10]. Избыточное накопление реактивной формы железа (II) в этих структурах при старении в свою очередь может обуславливать увеличение прооксидантных взаимодействий между железом и дофамином [11].

Другие исследования, посвященные изучению накопления железа в структурах среднего мозга при физиологических условиях, подтверждают его локализацию в нейронах, глиальных клетках (олигодендроцитах и астроцитах) и нейропиле [12]. Вместе с тем в этих работах показано, что у части нейронов, содержащих нейромеланин, железо локализуется не только в цитоплазме, но и в ядре и ядрышке.

Сравнительный анализ концентрации железа в нервных клетках и различных типах нейроглии, проведенный методом сканирующей рентгенологической эмиссионной спектроскопии в головном мозге крыс Wistar, показал, что средний уровень железа по сравнению с нейронами в олигодендроцитах был выше в 5 раз, в микроглии — в 3 раза, а в астроглии — в 2 раза [13]. В нейронах различных образований головного мозга концентрация железа варьировала от 0,53 мкг (в неокортексе) и до 0,68 мкг (в нейронах подушки таламуса). Среди внутриклеточных структур нейрона наиболее высокую концентрацию железа определяли в ядрышке, а наименьшую — в цитоплазме. Вместе с тем при расчете относительного уровня железа на площадь клеточной структуры оказалось, что в цитоплазме железа содержится больше всего — 73%, в ядре — 21%, а в ядрышке — 6%. Такое распределение железа, по-видимому, связано с тем, что в цитоплазматических органеллах нейронов в большом количестве сосредоточены ферменты, содержащие железо, тогда как в ядрах нейронов сосредоточена ДНК. При этом, как отмечено в литературе [14], важнейшей задачей является определение относительного вклада в накопление железа при старении не столько нейронов, сколько микроглии и астроцитов, так как в этих глиальных клетках в целом хранится значительно больше железа, чем в нейронах [15].

Необходимо учитывать, что выявляемые изменения уровня железа в структурах головного мозга могут быть обусловлены не только характером и особенностями старения (физиологический процесс) или нейродегенерации (патологический процесс), но и методическими проблемами, возникающими у исследователей при обработке аутопсийного материала [16]. Так, при отборе аутопсийных проб возможен перенос железа с рук исследователя на образец, что впоследствии может существенно исказить результаты работы. Использование рассекающих инструментов из нержавеющей стали, хранение образцов в полипропиленовых

емкостях, которые содержат ионы железа, выщелачивание ткани при фиксации — все перечисленные манипуляции при подготовке материала для исследования могут существенно изменять общий уровень железа в образцах и искажать результаты работы. Кроме того, длительное хранение аутопсийных образцов в формалине снижает в них содержание железа на 40% [17].

Согласно данным литературы [18], концентрация железа в головном мозге мужчин и женщин не имеет достоверных различий. Однако лишь у мужчин удалось установить прямую корреляционную зависимость между уровнем железа в головном мозге и возрастом. Кроме того, при оценке накопления соединений железа в структурах головного мозга необходимо учитывать межполушарную асимметрию [19]. Особенно важно учитывать асимметрию при исследовании таких образований мозга, как таламус, скорлупа, бледный шар и черное вещество. Содержание железа в этих структурах имеет тенденцию к существенной латерализации: в левом полушарии его накапливается больше, чем в правом, но в публикуемых работах этому обстоятельству, как правило, не придают значения [20]. Наряду с этим в литературе показано, что связь между повышением концентрации железа в структурах головного мозга и увеличением возраста демонстрируют не все образования головного мозга. Так, при исследовании 14 образований головного мозга прямую корреляционную взаимосвязь концентрации соединений железа и старения установили в таких структурах, как скорлупа, бледный шар и хвостатое ядро. В других структурах головного мозга (фронтальная и височная области коры больших полушарий, в нижней теменной доле, затылочной доле, гиппокампе, мозжечке, продолговатом мозге и др.) подобную связь между уровнем железа и возрастом выявить не удалось [18].

Следовательно, при изучении методами иммунофлуоресценции локализации соединений железа в головном мозге человека в процессе физиологического старения необходимо учитывать ряд методических моментов, которые касаются взятия аутопсийного материала, способы его фиксации и хранения в фиксирующих растворах, а при анализе полученных результатов необходимо учитывать возрастные, гендерные отличия и особенности межполушарной асимметрии, так как недооценка перечисленных факторов может существенно искажать результаты исследования и приводить к серьезным ошибкам при их интерпретации.

Накопление железа в головном мозге при нейродегенеративных заболеваниях

Изменение метаболизма негемового железа и его накопление в структурах головного мозга происходят не только при физиологическом старении, но и при нейродегенеративных заболеваниях, среди которых наиболее распространенными являются БП и БА [21].

При БП происходит гибель дофаминовых нейронов в нигростриатных образованиях головного мозга и в них изменяется содержание железа [22], что проявляется в накоплении железа в структурах компактной части черного вещества [23]. Уровень железа в этих структурах при БП по сравнению с таковым при нормальном физиологическом старении, как продемонстрировано в исследованиях на аутопсийном материале, возрастает вдвое [24]. Концентрация железа в компактной части черного вещества начинает увеличиваться на ранних стадиях БП [25], и степень его накопления в клеточных структурах черного вещества коррелирует со степенью тяжести двигательных на-

рушений у пациентов [4, 26]. Повышение содержания железа на ранних стадиях БП подтверждается не только при исследовании аутопсийного материала головного мозга, но и методами прижизненной диагностики. Так, у больных БП на 1—3-й стадии заболевания по шкале Хен-Яра все исследуемые биохимические показатели метаболизма негемового железа (концентрация растворимого рецептора трансферрина, ферритина, гаптоглобина плазмы и малондиальдегида), за исключением концентрации трансферрина, существенно превосходили аналогичные показатели у лиц, не имевших в анамнезе сведений о нейродегенеративных заболеваниях [27], а выявляемая при транскраниальной ультразвукографии повышенная эхогенность в области черного вещества площадью не менее 20 мм² рассматривалась в качестве ультразвукового маркера, указывающего на предрасположенность к развитию БП [28].

При исследовании методом рентгенологической абсорбционной спектроскопии аутопсийных образцов среднего мозга больных с БП и мозга лиц контрольной группы, не имевших в анамнезе сведений о нейродегенеративных заболеваниях, обнаружили, что при БП, как и при физиологическом старении, в нейронах черного вещества, содержащих нейромеланин, большая часть ионов железа находилась в трехвалентной форме и их концентрация по сравнению с контрольной группой существенно не отличалась [29]. В другом исследовании этим же методом мозга больных с БП и мозга людей контрольной группы с невыявленными нейродегенеративными заболеваниями показано [30], что у пациентов с БП содержание железа было выше как в компактной части черного вещества, так и во всей структуре черного вещества в целом. Существенное увеличение уровня железа в головном мозге, вероятно, способствующее риску развития БП, может быть связано с чрезмерным употреблением в раннем детском возрасте злаковых пищевых добавок и сухих молочных смесей, обогащенных железом [31].

В первую очередь при БП нейродегенерации подвергаются нейроны черного вещества, содержащие нейромеланин, так как последний обладает сильной способностью связываться с железом [32]. Количество железа (III), выявляемое в пигментированных нейронах компактной части черного вещества у здоровых людей, составляет 20% от общего его содержания в структурах черного вещества [33], но насыщаемость нейромеланина железом достигает 50% [21]. Значение нейромеланина пигментированных нейронов, как показано в литературе [34], заключается в том, что он может выполнять защитную функцию, препятствуя свободнорадикальному повреждению, либо путем секвестрации железа, либо, как указывалось выше, путем хелатирования ионов металла в цитозоле нейронов. Предполагают [33], что при БП повышенная концентрация реактивного железа в черном веществе может перенасыщать железом сайты хелатирования нейромеланина, а это будет ослаблять способность нейромеланина хелатировать железо. В результате реактивная форма железа может высвобождаться и участвовать в реакции, аналогичной реакции Фентона, что может влиять на увеличение образования окислительных свободных радикалов. Результаты исследований показывают, что окислительно-восстановительная активность агрегатов нейромеланина у пациентов с БП значительно возрастает (на 69%) и наибольших значений она достигает у пациентов с тяжелыми нейрональными нарушениями. Такая перегрузка нейромеланина реактивной формой железа может способствовать развитию окислительного стресса и повреждению клеточных структур нейронов черного вещества пациентов с БП [35]. Последующая гибель нейронов

активирует клетки микроглии [36], которые фагоцитируют гибнущие нейроны, что подтверждается выявлением нейромеланина в их цитоплазме [37]. Кроме того, активация клеток микроглии содействует высвобождению нейротоксических агентов, таких как альфа-фактор некроза опухоли, интерлейкин-6 и окись азота. Микроглиальные агенты в свою очередь также способствуют гибели нейронов и возрастанию нейронафагии, что может приводить к последующему усилению нейродегенерации [38].

Наряду с этим железо на уровне трансляции регулирует экспрессию эндогенного α -синуклеина — пресинаптического нейронального протеина, участвующего в процессе везикулярного транспорта [39]. Увеличенная концентрация этого протеина в соединении с липидами пигментов в условиях окислительного стресса может запустить каскад реакций, способствующих его аномальной внутриклеточной агрегации [40]. Агрегированная форма α -синуклеина подвергается фосфорилированию по остатку серина-129 [41]. Эта модификация α -синуклеина накапливается в цитоплазме в форме телец Леви, что нарушает трансферринопосредованный рецепторный импорт железа в нейроны [42]. В свою очередь это активизирует альтернативные механизмы поступления железа в клетки, такие как увеличение экспрессии транспортера двухвалентных металлов (DMT1), который способствует проникновению ионов двухвалентного железа в цитоплазму и их последующему окислению [43]. Повышение экспрессии DMT1 в черном веществе головного мозга при БП показано и в более ранних работах [44].

БА характеризуется накоплением в структурах головного мозга аномальных форм протеинов: бета-амилоида и тау-белка. Белок-предшественник бета-амилоида (APP), обладающий в естественных условиях антиоксидантными свойствами, при БА подвергается протеолизу, разделяясь на пептиды, из которых формируются амилоидные нити, образующие плотные нерастворимые отложения — сенильные бляшки [45]. Эти бляшки локализуются как в пределах нервных клеток, так и вне их границ [46] и выявляются во всех областях коры головного мозга, они отличаются тем, что при БА накапливают реактивные формы железа [47]. В присутствии реактивных форм железа и других металлов антиоксидантные системы функционируют с перегрузкой, что приводит к повреждению нейронов.

Следовательно, избыточное накопление железа при БА может оказывать вредное влияние на нейронные структуры головного мозга [21].

Другой протеин — тау-белок в условиях нормального старения стабилизирует микротрубочки, формирующие

цитоскелет. При БА этот белок подвергается избыточному фосфорилированию, в связи с этим его нити начинают связываться друг с другом, слипаться в нейрофибриллярные клубки и разрушать транспортную систему нейрона. Патологическим изменениям подвержены в первую очередь нейроны височных и теменных долей [48], а также фронтальной коры [49]. Наряду с перечисленными выше структурами головного мозга накопление соединений железа при БА обнаруживают также в скорлупе [50], хвостатом ядре и бледном шаре [51].

Значительное накопление соединений железа в структурах головного мозга при БА характерно в основном для ранних стадий заболевания, что показано в работах авторов, исследовавших их концентрацию в нервной ткани, как при моделировании БА на лабораторных животных [52], так и на аутопсийном материале мозга, полученном от лиц с БА [53]. Это позволяет предположить, что железо является одним из ключевых факторов, способствующих инициации и развитию БА.

Таким образом, при физиологическом старении содержание железа в нигростриатных образованиях головного мозга человека повышается, что проявляется в виде увеличения концентрации негемового железа и накопления во всех клеточных элементах ферритина, служащего резервом для синтеза железосодержащих соединений. Наряду с возрастанием уровня железосодержащих соединений при старении в нейронах черного вещества увеличивается накопление связывающего реактивные формы железа нейромеланина, которое в совокупности с накоплением ферритина можно рассматривать в качестве морфохимического признака нейропротекторного эффекта физиологического регресса нервной ткани.

При таких нейродегенеративных заболеваниях, как БП и БА, содержание железа в структурах головного мозга по сравнению с таковым при физиологическом старении продолжает увеличиваться, а способность хелатирующих агентов к связыванию железа уменьшается (ферритина в клетках нейроглии и нейромеланина в нейронах), что активирует механизмы клеточной деструкции. В результате активации деструктивных процессов при БП нарушается агрегация α -синуклеина, что приводит к образованию телец Леви, а при БА [54] подвергается протеолизу APP и формируются амилоидные бляшки, что служит триггером последующих нейродегенеративных изменений, включающих гибель нейронов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А., Малофеева И.Г., Свешников А.В. Структурные изменения корковых формаций мозга человека при болезни Альцгеймера. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019;6:9-13. Ссылка активна на: 14.04.20. Bogolepova IN, Malofeeva LI, Agapov PA, Malofeeva IG, Sveshnikov AV. Structural changes in cortical formations of the human brain in Alzheimer's disease. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2019;(6):9-13. (In Russ.). Accessed April 14, 2020. <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=12758>
2. Fernández-Ballesteros R, Robine JM, Walker A, Kalache A. Active aging: A global goal. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2013;2013:298012. <https://doi.org/10.1155/2013/298012>
3. Иллариошкин С.Н. *Конформационные болезни мозга*. М.: Янус-К; 2003. Illarioshkin SN. *Konformatsionnye bolezni mozga*. M.: Yanus-K; 2003. (In Russ.). <https://www.neurology.ru/konformatsionnye-bolezni-mozga>
4. Götz ME, Double K, Gerlach M, Youdim MB, Riederer P. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1012:193-208. <https://doi.org/10.1196/annals.1306.017>

5. Szabo ST, Harry GJ, Hayden KM, Szabo DT, Birnbaum L. Comparison of metal levels between postmortem brain and ventricular fluid in Alzheimer's disease and nondemented elderly controls. *Toxicol Sci.* 2016;150(2):292-300. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv325>
6. Squitti R, Rossini PM, Cassetta E, Moffa F, Psqualetti P, Cortesi M, Colloca A, Rossi L, Finazzi-Agro A. D-penicillamine reduces serum oxidative stress in Alzheimer's disease patients. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(1):51-59. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.00933.x>
7. Li K, Reichman H. Role of iron in neurodegenerative diseases. *J Neural Transm.* 2016;123(4):389-399. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1508-7>
8. Zecca L, Gallorini M, Schunemann V, Trautwein AX, Gerlach M, Riederer P, Vezzoni P, Tampellini D. Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. *J Neurochem.* 2001;76(6):1766-1773. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00186.x>
9. Zecca L, Stroppolo A, Gatti A, Tampellini D, Toscani M, Gallorini M, Giaveri G, Arosio P, Santambrogio P, Fariello RG, Karatekin E, Kleinman MH, Turro N, Hornykiewicz O, Zucca FA. The role of iron and copper molecules in the neuronal vulnerability of locus coeruleus and substantia nigra during aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(26):9843-9848. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403495101>
10. James SA, Roberts BR, Hare DJ, De Jonge MD, Birchall IE, Jenkins NL, Cherny RA, Bush AI, McColl G. Direct in vivo imaging of ferrous iron dyshomeostasis in ageing *Caenorhabditis elegans*. *Chem Sci.* 2015;6(5):2952-2962. <https://doi.org/10.1039/c5sc00233h>
11. Hare DJ, Double KL. Iron and dopamine: A toxic couple. *Brain.* 2016;139(Pt 4):1026-1035. <https://doi.org/10.1093/brain/aww022>
12. Коржевский Д.Э., Сухорукова Е.Г., Григорьев И.П. Распределение железа в структурах черного вещества головного мозга человека. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(6):77-80. Ссылка активна на: 14.04.20. Korzhevskii DE, Sukhorukova EG, Grigor'ev IP. The distribution of iron in the substantia nigra in the human brain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;113(6):77-80. (In Russ.). Accessed April 14, 2020. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2013/6/031997-72982013614>
13. Reinert A, Morawski M, Seeger J, Arendt T, Reinert T. Iron concentrations in neurons and glial cells with estimates on ferritin concentrations. *BMC Neurosci.* 2019;20(1):25. <https://doi.org/10.1186/s12868-019-0507-7>
14. Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell.* 2019;18(6):e13031. <https://doi.org/10.1111/accel.13031>
15. Bishop GM, Dang TN, Dringen R, Robinson SR. Accumulation of non-transferrin-bound iron by neurons, astrocytes, and microglia. *Neurotox Res.* 2011;19(3):443-451. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9195-x>
16. Hare DJ, Gerlach M, Riederer P. Considerations for measuring iron in post-mortem tissue of Parkinson's disease patients. *J Neural Transm.* 2012;119(12):1515-1521. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0898-4>
17. Schrag M, Dickson A, Jiffry A, Kirsch D, Vinters HV, Kirsch W. The effect of formalin fixation on the levels of brain transition metals in archived samples. *Biomaterials.* 2008;23(6):1123-1127. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9359-4>
18. Ramos P, Santos A, Pinto NR, Mendes R, Magalhães T, Almeida A. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(1):13-17. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.08.001>
19. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Основные принципы структурной асимметрии корковых формаций мозга человека. *Успехи физиологических наук.* 2004;35(3):3-19. Ссылка активна на: 14.04.20. Bogolepova IN, Malofeeva LI. Basic principles of structural asymmetry of cortex formations in the human brain. *Physico-Uspekhi/Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2004;35(3):3-19. Accessed April 14, 2020. (In Russ.). <https://sciencejournals.ru/list-issues/uspfiz> <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.08.001>
20. Xu X, Wang Q, Zhang M. Age, gender, and hemispheric differences in iron deposition in the human brain: an in vivo MRI study. *Neuroimage.* 2008;40(1):35-42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.017>
21. Hagemeyer J, Geurts JJ, Zivadinov R. Brain iron accumulation in aging and neurodegenerative disorders. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(12):1467-1480. <https://doi.org/10.1586/ern.12.128>
22. Ayton S, Lei P, Adlard PA, Volitakis I, Cherny RA, Bush AI, Finkelstein DI. Iron accumulation confers neurotoxicity to a vulnerable population of nigral neurons: implications for Parkinson's disease. *Mol Neurodegen.* 2014;9(1):27. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-27>
23. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 2014;13(10):1045-1060. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70117-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70117-6)
24. Genoud S, Roberts BR, Gunn AP, Halliday GM, Lewis SJG, Ball HJ, Hare DJ, Double KL. Subcellular compartmentalisation of copper, iron, manganese, and zinc in the Parkinson's disease brain. *Metallomics.* 2017;9(10):1447-1455. <https://doi.org/10.1039/c7mt00244k>
25. Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. *Neurology.* 2008;70(16):1411-1417. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000286384.31050.b5>
26. Wallis LI, Paley MN, Graham JM, Grünwald RA, Wignall EL, Joy HM, Griffiths PL. MRI assessment of basal ganglia iron deposition in Parkinson's disease. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(5):1061-1067. <https://doi.org/10.1002/jmri.21563>
27. De Farias CC, Maes M, Bonifacio KL, Matsumoto AK, Bortolasci CC, Nogueira AS, Brinholi FF, Morimoto HK, de Melo LB, Moreira EG, Barbosa DS. Parkinson's disease is accompanied by intertwined alterations in iron metabolism and activated immune-inflammatory and oxidative stress pathways. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16(4):484-491. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170223161004>
28. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(2):39-50. Ссылка активна на: 14.04.20. Illarioshkin SN, Vlasenko AG, Fedotova EYu. Current means for identifying the latent stage of a neurodegenerative process. *Annaly klinicheskoy i experimental'noy neurologii.* 2013;7(2):39-50. Accessed April 14, 2020. (In Russ.). <https://www.annaly-nevrologii.ru>
29. Chwiej J, Adamek D, Szczerbowska-Boruchowska M, Krygowska-Kajs A, Wojcik S, Falkenberg G, Manka A, Lankosz M. Investigations of differences in iron oxidation state inside single neurons from substantia nigra of Parkinson's disease and control patients using the micro-XANES technique. *J Biol Inorg Chem.* 2007;12(2):204-211. <https://doi.org/10.1007/s00775-006-0179-5>

30. Morawski M, Meinecke C, Reinert T, Dorffle AC, Riederer P, Arndt T, Butz T. Determination of trace elements in the human substantia nigra. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B*. 2005;231(1-4):224-228.
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2005.01.061>
31. Hare DJ, Cardoso BR, Raven EP, Double KL, Finkelstein DI, Szymlek-Gay EA, Biggs BA. Excessive early-life dietary exposure: A potential source of elevated brain iron and a risk factor for Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Dis*. 2017;3:1.
<https://doi.org/10.1038/s41531-016-0004-y>
32. Zucca FA, Giaveri G, Gallorini M, Albertini A, Toscani M, Pezzoli G, Lucius R, Wilms H, Sulzer D, Ito S, Wakamatsu K, Zecca L. The neuromelanin of human substantia nigra: physiological and pathogenic aspects. *Pigment Cell Res*. 2004;17(6):610-617.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.2004.00201.x>
33. Gerlach M, Double KL, Ben-Shachar D, Zecca L, Youdim MB, Riederer P. Neuromelanin and its interaction with iron as a potential risk factor for dopaminergic neurodegeneration underlying Parkinson's disease. *Neurotox Res*. 2003;5:35-44.
<https://doi.org/10.1007/bf03033371>
34. Sian-Helsmann J, Mandel S, Youdim MB, Riederer P. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2011;118(6):939-957.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07132.x>
35. Faucheux BA, Martin ME, Beaumont C, Hauw JJ, Agid Y, Hirsch EC. Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2003;86(5):1142-1148.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01923.x>
36. Воронков Д.Н., Худоевков Р.М., Дикалова Ю.В., Шелоухова Л.И. Количественная оценка изменений отростков астроцитов стриатума при моделировании паркинсонизма. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;160(10):513-518. Voronkov DN, Khudoerov RM, Dikalova YV, Sheloukhova LI. Quantitative evaluation of changes in the striatal astrocyte axons in simulated parkinsonism. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine/Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2015;160(10):513-518. (In Russ.).
<https://doi.org/10.1007/s10517-016-3208-6>
37. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8).
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009258>
38. Petrosyan TR, Gevorgyan OV, Chavushyan VA, Meliksetyan IB, Hovsepian AS, Manvelyan LR. Effects of bacterial melanin on motor recovery and regeneration after unilateral destruction of substantia nigra pars compacta in rats. *Neuropeptides*. 2014;48(1):37-46.
<https://doi.org/10.1016/j.npep.2013.10.001>
39. Madhavi T, ed. *Inflammation in Parkinson's disease. Scientific and clinical aspects*. Springer; 2014.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-08046-8>
40. Deas E, Cremades N, Angelova PR, Ludtmann MHR, Yao Z, Chen S, Horrocks MH, Banushi B, Little D, Devine MJ, Gissen P, Klennerman D, Dobson CM, Wood NW, Gandhi S, Abramov AY. Alpha-synuclein oligomers interact with metal ions to induce oxidative stress and neuronal death in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*. 2015;24(7):376-91.
<https://doi.org/10.1089/ars.2015.6343>
41. Walker DG, Lue LF, Adler CH, Shill H, Caviness J, Sabbagh M, Akiyama H, Serrano G, Sue L, Beach T. Changes in properties of serine 129 phosphorylated α -synuclein with progression of Lewy-type histopathology in human brains. *Exp Neurol*. 2013;240:190-204.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.11.020>
42. Baksi S, Tripathi AK, Singh N. Alpha-synuclein modulates retinal iron homeostasis by facilitating the uptake of transferrin-bound iron: Implications for visual manifestations of Parkinson's disease. *Free Rad Biol Med*. 2016;97:292-306.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.025>
43. Hirsch EC. Iron transport in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(3):209-211.
[https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70816-8](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70816-8)
44. Salazar J, Mena N, Hunot S, Prigent A, Alvarez-Fischer D, Arredondo M, Duyckaerts C, Sazdovitch V, Zhao L, Garrick LM, Nuñez MT, Garrick MD, Raisman-Vozari R, Hirsch EC. Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(47):18578-18583.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0804373105>
45. Yan Y, Wang C. A β 42 is more rigid than A β 40 at the C terminus: implications for A β aggregation and toxicity. *J Mol Biol*. 2006;364(5):853-862.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2006.09.046>
46. Duffeant C, Vandesquille M, Herbert K, Garin CM, Alves S, Blanchard V, Comoy EE, Petit F, Dhenain M. Contrast-enhanced MR microscopy of amyloid plaques in five mouse models of amyloidosis and in human Alzheimer's disease brains. *Sci Rep*. 2017;7:4955.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-05285-1>
47. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-356.
<https://doi.org/10.1126/science.1072994>
48. House MJ, St Pierre TG, Foster JK, Martins RN, Clarnette R. Quantitative MR imaging R2 relaxometry in elderly participants reporting memory loss. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(2):430-439.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2006.05.1127>
49. Van Duijn S, Nabuurs RJA, van Duinen SG, Natté R. Comparison of histological techniques to visualize iron in paraffin-embedded brain tissue of patients with Alzheimer's disease. *J Histochem Cytochem*. 2013;61(11):785-792.
<https://doi.org/10.1369/0022155413501325>
50. Schrag M, Mueller C, Oyoyo U, Smith MA, Kirsch WM. Iron, zinc and copper in the Alzheimer's disease brain: a quantitative meta-analysis. Some insight on the influence of citation bias on scientific opinion. *Prog Neurobiol*. 2011;94(3):296-306.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.05.001>
51. Bartzokis G, Sultzer D, Cummings J, Holt LE, Hance DB, Henderson VW, Mintz J. In vivo evaluation of brain iron in Alzheimer disease using magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(1):47-53.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.47>
52. Leskovjan AC, Kretlow A, Lanzirrotti A, Barrea R, Vogt S, Miller LM. Increased brain iron coincides with early plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2011;55(1):32-38.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.073>
53. Smith MA, Zhu X, Tabaton M. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(1):363-372.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1239>
54. Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and «wingmen». *Nat Neurosci*. 2015;18(6):800-806.
<https://doi.org/10.1038/nn.4018>

Поступила 01.04.2020

Received 01.04.2020

Принята в печать 27.04.2020

Accepted 27.04.2020

Алексей Иванович Полунин (1820—1888). К 200-летию со дня рождения

© В.А. ЛОГИНОВ

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье описан жизненный путь А.И. Полунина (1820—1888) — первого профессора самостоятельной кафедры патологической анатомии в России, которая была основана в 1849 г. в Императорском Московском университете. Анализируется его докторская диссертация о холере, а также приводятся обзоры ключевых работ. Отмечается, что большое влияние на деятельность А.И. Полунина как ученого оказали гуморальная теория патологии Карла фон Рокитанского (1804—1878), учение о кразах крови и труды представителей венской школы врачей, отстаивавших клинико-анатомический подход в медицине. Вместе с тем отмечается, что проф. А.И. Полунин первым познакомил русских врачей с клеточной патологией Р. Вирхова (1821—1902).

Ключевые слова: А.И. Полунин, К. фон Рокитанский, Р. Вирхов, история медицины, история патологической анатомии, гуморальная теория патологии, клеточная патология, Императорский Московский университет.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Логинов В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9077-5699>; e-mail: valoginov@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Логинов В.А. — e-mail: valoginov@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Логинов В.А. Алексей Иванович Полунин (1820—1888). К 200-летию со дня рождения. *Архив патологии*. 2020;82(5):79–83. <https://doi.org/10.17116/patol20208205179>

Alexey Ivanovich Polunin (1820–1888). On the occasion of the 200th birth anniversary

© V.A. LOGINOV

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper describes the life of A.I. Polunin (1820–1888), the first professor of an independent department of pathological anatomy in Russia, which was founded at Imperial Moscow University in 1849. It analyzes his doctoral dissertation on cholera and also gives the reviews of his key works. It is noted that the activities of A.I. Polunin as a scientist were greatly influenced by the humoral theory of pathology by Karl von Rokitansky (1804—1878), the doctrine of blood «crases», and by the works of representatives of the Viennese School of physicians who upheld the clinical and anatomical approach in medicine. At the same time, Professor A.I. Polunin is noted to be the first to familiarize Russian physicians with the theory of cellular pathology by R. Virchow (1821—1902).

Keywords: A.I. Polunin, K. von Rokitansky, R. Virchow, history of medicine, history of pathological anatomy, humoral theory of pathology, cellular pathology, Imperial Moscow University.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Loginov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9077-5699>; e-mail: valoginov@mail.ru

Corresponding author: Loginov V.A. — e-mail: valoginov@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Loginov V.A. Alexey Ivanovich Polunin (1820–1888). On the occasion of the 200th birth anniversary. *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2020;82(5):79–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20208205179>

В своей докторской диссертации, посвященной холере [1, с. 9], А.И. Полунин писал, что первым холерным больным, которого он видел, был отец, скончавшийся в эпидемию 1830 г. Внезапная смерть родного человека произвела на девятилетнего мальчика неизгладимое впечатление. Возможно, именно тогда он решил стать врачом, чтобы бо-

роться с непонятным страшным недугом, и впоследствии он очень преуспел в медицинских науках.

Алексею Полунину не исполнилось и 29 лет, а стаж его самостоятельной педагогической работы едва насчитывал полгода, когда решением Совета Императорского Московского университета (ИМУ) он был избран на должность за-

ведущего кафедрой патологической анатомии и патологической физиологии [2]. Он стал первым профессором самостоятельной кафедры патологической анатомии в России.

Алексей Иванович Полунин родился 19 ноября (1 декабря) 1820 г. в Бежецке Тверской губернии в бедной семье учителя, бывшего обер-офицера. Осенью 1827 г. мальчик поступил в Бежецкое уездное училище, а в 1829 г. в связи с переездом по поводу перевода отца на новое место службы уже учился в Костромском уездном училище [1, с. 9].

После смерти отца вдова с тремя детьми осталась без средств. Друг семьи, директор костромских училищ, помог определить маленького Алексея в дом призрения сирот в Москве (с 1831 г. — Александринский сиротский институт (АСИ), с 1849 г. — Александринский сиротский кадетский корпус, с 1863 г. — Александровское военное училище). Учреждение работало под контролем Московского опекунского совета, осуществлявшего, в частности, и финансовую регуляцию деятельности.

В просторечии АСИ называли «холерный институт» [3], поскольку принимали туда в основном сирот, чьи родители погибли в эпидемию 1830 г. По программе и учебным планам АСИ был близок к системе военного обучения. Приветствовались инициативность, аккуратность, внутренняя дисциплина и четкость выполнения заданий, воспитывалась преданность государственной службе на основе ясных приоритетов [3].

Вот какие строки в XX веке оставил выпускник Александровского военного училища, известный русский писатель А.И. Куприн в романе «Юнкера» о годах своего обучения [4]: «В Александровском училище нет даже и следов того, что в других военных школах, особенно в привилегированных, называется «цуканьем» и состоит в грубом, деспотическом и часто даже унижительном обращении старшего курса с младшим: дурацкий обычай, собезьяненный когда-то давным-давно у немецких и дерптских студентов с их буршами и фуксами и обратившийся на русской черноземной почве в тупое, злобное, бесцельное издевательство...»

Почти 8 лет, вплоть до 1837 г., будущий профессор ИМУ воспитывался под суровым, но правильным надзором профессиональных воспитателей. Обладавший отменными способностями А.И. Полунин под воздействием дисциплинирующего начала стал первым учеником АСИ.

Сиротский институт имел право рекомендовать некоторых воспитанников к поступлению в ИМУ. Понятно, что трудолюбивому, волевому и талантливому отличнику АСИ 17-летнему Алексею Полунину было нетрудно получить такую рекомендацию. Он стал казеннокоштным (обучающимся и содержащимся полностью за счет государственных средств; основание — родом из обер-офицерских детей) студентом медицинского факультета ИМУ.

Казеннокоштным студентам предоставлялись жилье, питание, обмундирование, канцелярские принадлежности и учебная литература [5, 6]. Государство вносило плату за их обучение (до 1839 г. — 20 руб. в год) и выплачивало стипендию — 500 руб. в год [6]. Они жили в особо отведенных для них помещениях: длинных и обширных залах — камерах. В одной камере размещалось 8—10 человек. Вдоль стен, разгороженных щитами, стояли железные кровати, тумбочки для белья, а в центре помещения, лицом друг к другу, — несколько попуитров с выдвижными досками для книг и тетрадей, за которыми учащиеся готовили домашнее задание. В общем, быт был организован на казарменный лад. В такой знакомой по АСИ обстановке для мо-



лодого Алексея Полунина начали сбываться детские мечты о врачебной профессии и наступил пятилетний период обучения медицинским премудростям.

Университетское начальство сразу же заметило талантливого самородка и отметило его успехи. В 1840 г. студент А.И. Полунин был награжден золотой медалью за факультетское сочинение «О средствах открывать присутствие мышьяка и о противоядиях мышьяка» [1, с. 10]. Этот труд был рекомендован к печати. В том же году Алексей Полунин получил премию от Московского опекунского совета за «особенное прилежание и похвальное поведение». Сиротский институт никогда не забывал своего лучшего ученика и всячески помогал в трудные жизненные моменты.

Окончив в июне 1842 г. первым по списку (т.е. с отличием) университетский курс со званием лекаря, уже в августе А.И. Полунин был отправлен за границу для усовершенствования в науках [7]. Необходимо отметить, что первоначально он был послан на два года в Берлинский университет за счет Московского университета, а последующее пребывание за границей оплатил Московский опекунский совет [7, с. 381].

Несколько лет А.И. Полунин провел, слушая лекции Карла фон Рокитанского (1804—1878), И.П. Мюллера (1801—1858), Р. Ремака (1815—1865) и других крупнейших ученых того времени, занимался в университетских клиниках Берлина, Гиссена, Вены, Лондона и Парижа. Он в совершенстве овладел и приготовлением биопрепаратов, и техникой микроскопических исследований, познакомился с методами преподавания клинической медицины в ведущих университетах Европы. Срок стажировки закончился лишь в начале 1847 г.

В январе 1847 г. А.И. Полунин возвратился в Москву и летом был назначен «младшим медиком» в АСИ [1, с. 13]. Напомним, что по окончании университета казеннокоштные студенты должны были в качестве компенсации расходов государства на обучение прослужить не менее 6 лет по спонсирующему ведомству [5, 6]. Для А.И. Полунина таковым был Московский опекунский совет.

В сентябре 1847 г. он становится исполняющим обязанности, поскольку для полного соответствия должности нужно было иметь диплом доктора, адъюнкт-про-

фессора (доцента) в терапевтическом отделении госпитальной клиники ИМУ при проф. И.В. Варвинском (1811—1878) [1, с. 14]. Так началась профессиональная деятельность А.И. Полунина в стенах ИМУ, длившаяся более 30 лет.

Два года он был адъюнктом терапевтической клиники, в этот период читал студентам лекции и руководил практическими занятиями. Кроме того, А.И. Полунин сдал докторские экзамены и 20 апреля 1848 г. защитил диссертацию «Рассуждение о холере, основанное преимущественно на наблюдениях, собранных в эпидемию 1847 г. в терапевтическом отделении госпитальной клиники Императорского Московского университета» на русском языке с латинскими тезисами.

Подробный анализ диссертации А.И. Полунина приведен в биографическом исследовании И.А. Пионтковского [1, с. 14—18]. Небольшая по объему (около 60 стр.), его аттестационная работа кроме патолого-анатомических исследований содержит разделы, посвященные происхождению, клинике и лечению этого заболевания. Автор делит течение болезни на три периода: начальный, «холодный» и реактивный. Приводятся результаты вскрытия умерших в последние два периода. В диссертации есть раздел, где А.И. Полунин анализирует механизмы поноса, рвоты, изменений в функционировании сердечно-сосудистой системы.

Согласно его выводам, холера — заболевание крови, первичным является сгущение крови. Надо заметить, что, во-первых, в диссертации прослеживается влияние идей Карла фон Рокитанского и учения о кразах крови, а во-вторых, в полемике видно стремление А.И. Полунина предложить альтернативу бытовавшей тогда теории происхождения холеры вследствие «паралича узловых нервов». Диссертация была переведена на немецкий язык и издана в Лейпциге [1].

19 мая 1849 г. А.И. Полунин был утвержден в звании экстраординарного профессора организованной по его инициативе кафедры патологической анатомии и патологической физиологии [1]. Во время голосования основным соперником молодого претендента был авторитетный профессор судебной медицины Гвидо-Герман Карлович Самсон фон Гиммельштерн (1809—1868) [1].

С 11 сентября 1853 г. А.И. Полунин — ординарный профессор кафедры. Ему надлежало создать новую кафедру, на которой помимо лекционных курсов предполагалось проводить практические занятия и обеспечить условия для приобретения студентами навыков прозекторской работы.

Предоставленный А.И. Полунину «стартовый капитал» для организации новой кафедры состоял из небольшой патолого-анатомической коллекции госпитальной клиники, нескольких наборов инструментов и флигеля во дворе Ново-Екатерининской больницы [8—10].

Все помещение было разделено на три комнатки. Первая, самая большая, служила одновременно секционным залом и аудиторией, другая — кабинетом профессора и одновременно музеем препаратов, а третья комната первоначально была часовней, а затем стала кабинетом прозектора.

Вот как описывал ситуацию сам А.И. Полунин в одном из прошений, поданных в Совет университета [1, с. 50]: «В одном и том же здании в одной комнате читаются лекции и вскрываются трупы, а в другой, прилежащей к первой, читают псалтырь над покойниками, плачут около них, отпевают их... В нем (здании) местами худы полы, местами в ненастное время течет вода через потолок...»

По меткому выражению Н.Ф. Мельникова-Разведенкова (1866—1937), весь этот ветхий домик «мог разместиться в одной аудитории института, основанного в начале 90-х годов XIX века...» [11].

Приняв кафедру, А.И. Полунин оказался в достаточно непростой ситуации, но уже через несколько лет качество преподавания патологической анатомии в ИМУ значительно улучшилось.

А.И. Полунин не стал искать оправданий, сетуя на отсутствие условий для полноценной работы, а со свойственной ему методичностью фактически с нуля начал создавать кафедру и налаживать учебный процесс. Он читал лекции по физиологии, патологической физиологии, общей патологии и патологической анатомии.

А.И. Полунин обладал большой способностью к философским обобщениям; воззрения его на взаимную связь различных наук и на их значение для общественной жизни были крайне интересны [9]. Большое внимание он обращал на химические изменения, происходящие в больном организме, на микроскопические исследования.

Алексей Иванович зачастую даже вкладывал свои личные средства в развитие материально-технической базы [9]. Так, он из личных сбережений оплатил покупку нескольких микроскопов для занятий со студентами. Педагогический процесс строился им в основном на разработках и методическом подходе Карла фон Рокитанского. Подробный анализ деятельности кафедры в начальный период дан в работах [8—10].

Оценивая научную деятельность первого профессора самостоятельной кафедры патологической анатомии в России [9, 10], большинство исследователей делают вывод, что А.И. Полунин осознанно остановил свой выбор на гуморальной патологии Карла фон Рокитанского.

О лекциях А.И. Полунина оставил строки в своих воспоминаниях И.М. Сеченов (1829—1905): «Как ученик Рокитанского, Алексей Иванович был приверженец гуморальной патологии, и лекции его заключались, в сущности, в перечислении установленных венской школой общих методов лечения; в рассуждения он вообще не любил пускаться» [12, с. 79—80]. И лекции, и практические занятия были достаточно тесно увязаны с учением о кразах, соответственно, для студентов ИМУ задачи патологической анатомии формулировались на основе клинико-анатомической корреляции заболеваний.

С 1863 по 1879 г. А.И. Полунин был деканом медицинского факультета Московского университета [1]. На эту должность его избирали пять раз подряд. В это время были открыты кафедры гистологии и эмбриологии, нервных и душевных болезней, детских болезней, стали читать новые курсы. Без преувеличения можно сказать, что ситуация, в которой находился Московский университет в 1860-е годы, была весьма далека от спокойной и являлась отражением общероссийской [1, 13]. И ИМУ в целом, и медицинский факультет в частности просто «лихорадило».

В это беспокойное время Советом университета было принято неоднозначное решение: вместо уехавшего в длительную заграничную поездку заведующего кафедрой факультетской терапии проф. Григория Антоновича Захарьина (1829—1897) назначить читать лекции четверокурсникам декана факультета проф. Алексея Ивановича Полунина [1].

Известно [9], что лекции Г.А. Захарьина, сопровождавшиеся яркими клиническими разборами, производили на студенческую молодежь неизгладимое впечатление и счи-

тались образцом врачебного искусства. И на общем собрании студенты-четверокурсники отказались посещать замеченные лекции.

Необходимо отметить, что сам А.И. Полунин критически отнесся к решению Совета университета, поскольку давно отошел от клинического преподавания [1]. Однако он привык исполнять приказы, а учащиеся настойчиво требовали равнозначной замены, т.е. на практикующего клинициста. Возник конфликт администрации и студенчества.

В этой ситуации Совет университета занял непримиримую позицию, и 20 студентов были исключены, из них 9 без права поступления в другие учебные заведения [13]. В начале 1870 г. у студентов-медиков был произведен ряд обысков, некоторых арестовали, кого-то выслали из Москвы. Все это вызвало протесты со стороны студенчества. Был организован сбор денег в пользу пострадавших.

Эта печальная история имела заметный резонанс в прессе, появились статьи, осуждавшие А.И. Полунина, и его образ был сильно скомпрометирован в глазах либеральной общественности [13].

Вместе с тем все отмечали профессиональные качества А.И. Полунина. Проф. И.Ф. Огнев (1855—1928) вспоминал: «В 50-х годах прошлого века он (Полунин) был во всеоружии тогдашней науки, украшением своего факультета, грозой невежества и незнания» [14, с. 22]. Он принимал самое деятельное участие в реорганизации медицинского университетского образования.

И.М. Сеченов в автобиографических записках [12, с. 80] отмечал, что «у студентов-медиков Алексей Иванович считался едва ли не самым ученым из медицинских профессоров <...> бывал оппонентом на всех диспутах, которые велись тогда на латинском языке, и слыл вообще крайне трудолюбивым работником». В 1872 г. А.И. Полунину было присвоено звание заслуженного профессора ИМУ [1, с. 29].

В 1849 г. А.И. Полунин вступил в Московское физико-медицинское общество, с 1850 до 1858 г. был секретарем этого общества, а с 1866 по 1870 г. — президентом [10].

В 1852 г. А.И. Полунин был избран членом Московского общества испытателей природы, а в следующем году — членом Общества русских врачей (в Санкт-Петербурге). Кроме того, он был членом Московского комитета охранения народного здоровья и многих других ученых обществ, в которых регулярно делал доклады и сообщения.

С 1851 до 1859 г. А.И. Полунин издавал «Московский врачебный журнал», в котором размещал собственные научные работы и труды наиболее выдающихся ученых. Он, в совершенстве владея пятью языками и обладая отличной памятью, взял за правило тщательно изучать всю выходившую в свет медицинскую периодику и по праву считался одним из самых эрудированных преподавателей медицинского факультета ИМУ [1].

В приложениях к журналу А.И. Полунин стал издавать переводы наиболее значительных медицинских сочинений иностранных ученых. Многие переводы он делал сам. Так, в 1853 г. был впервые издан популярнейший в среде студентов-медиков учебник «Патология и терапия, или Руководство к медицинской клинике», основу которого составил немецкий четырехтомник Карла Фридриха Канштатта (1807—1850) [10].

Несмотря на свою приверженность гуморальной теории, А.И. Полунин обладал чувством перспективы в науке. Он очень быстро понял значимость для медицины

клеточной патологии Р. Вирхова (1821—1902). Как писал в своей книге И.А. Пионтковский, «еще в весеннем семестре 1859 г. студенты слушали гуморальную теорию развития болезни, а уже в осеннем семестре того же 1859 г. Полунин стал излагать патологическую анатомию с учетом гистологических данных клеточной патологии» [1, с. 57].

А.И. Полунин первый в России познакомил не только студентов, но и врачей с революционной клеточной патологией Р. Вирхова. В 1858 г. он перевел и издал в приложении к Московскому врачебному журналу фрагменты знаменитых лекций «О клеточной патологии, основанной на гистологии физиологической и патологической» этого выдающегося немецкого ученого [1, с. 145].

В последние годы жизни тяжелый артрит буквально преследовал Алексея Ивановича. Он поднимался по многочисленным лестницам только с помощью университетских служителей. Стало трудно читать лекции. В 1879 г. А.И. Полунину пришлось оставить университетскую службу. Совет университета и Общество русских врачей (в 1884 г.) избрали профессора своим почетным членом [1].

Умер А.И. Полунин 3 октября 1888 г. Похоронен в Москве, на кладбище Донского монастыря.

С позиций современной истории медицины фигура А.И. Полунина является одной из системообразующих в формировании патологической анатомии как самостоятельной дисциплины.

Во-первых, Алексей Иванович был инициатором организации кафедр общей патологии в российских университетах. Введение новой структуры привело к привлечению многих будущих талантливых ученых в эту область медицины, а также к систематизации общетеоретических естественно-научных знаний многих медиков-клиницистов. Итогом стало появление в конце XIX — начале XX века нескольких оригинальных самобытных школ отечественных патологов. Кроме того, непосредственно учениками проф. А.И. Полунина в разные годы были А.С. Шкляревский, А.Б. Фохт, Г.А. Захарьин, С.П. Боткин, В.Ф. Снегирев, И.Ф. Огнев, И.М. Сеченов, И.Ф. Клейн и другие известные отечественные врачи, ученые и педагоги.

Во-вторых, А.И. Полунин первый в России разработал и внедрил учебную программу по общей патологии. Впоследствии эта программа была существенно модифицирована и улучшена И.Ф. Клейном, однако основные положения общего плана обучения студентов (приоритет работы с препаратами, активное использование демонстраций, внедрение музейных коллекций в учебный процесс, разумное распределение часов между теоретическими и практическими занятиями и т.д.) практически без изменения перешли из «полунинских» времен в современность. Именно благодаря творческому потенциалу и организаторскому таланту А.И. Полунина удалось сначала отстоять, а потом и прочно утвердить патологическую анатомию как самостоятельное медицинское направление и на протяжении почти двухсот лет не превратить ее в «придаток клиники».

В-третьих, его деятельность в Физико-медицинском обществе (президент в 1866—1870 гг.), Московском обществе испытателей природы и Обществе русских врачей в Санкт-Петербурге, а также энергичная издательская и переводческая работа способствовали быстрому и широкому распространению достижений патологической анатомии среди российских врачей.

Таким образом, декан (1863—1878) медицинского факультета, заслуженный профессор (1872) и почетный член Московского университета (1879) Алексей Иванович Полунин по праву входит в пантеон лучших отечественных патологов. Это был человек, открывший це-

лую эпоху в развитии отечественной патологической анатомии.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пионтковский И.А. *А.И. Полунин (1820—1888)*. М.: Гос. изд. мед. лит.; 1949.
Piontkovsky IA. *A.I. Polunin (1820—1888)*. M.: Gos. izd. med. lit.; 1949. (In Russ.)
2. Пальцев М.А., Сточик А.М., Затравкин С.Н., ред. *Деятели медицинской науки и здравоохранения — сотрудники и питомцы Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Биографический словарь. 1758—2008 гг.* М. 2008:442-443.
Paltsev MA, Stochik AM, Zatravkin SN, eds. *Deyateli meditsinskoj nauki i zdravookhraneniya — sotrudniki i pitomtsy Moskovskoj meditsinskoj akademii im. I.M. Sechenova. Biograficheskij slovar'.* 1758-2008. M. 2008:442-443. (In Russ.)
3. Поддубный М.В., Егорышева И.В., Шерстнева Е.В., Блохина Н.Н., Гончарова С.Г. *История здравоохранения дореволюционной России (конец XVI — начало XX в.)*. Хабриев Р.У., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
Poddubny MV, Egorysheva IV, Sherstneva EV, Blokhina NN, Goncharova SG. *Istoriya zdravookhraneniya dorevolutsionnoj Rossii (konets XVI — nachalo XX v.)*. Khabriev RU, ed. M.: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)
4. Куприн А.И. *Юнкера*. М.: Азбука; 2015.
Kuprin AI. *Yunkera*. M.: Azbuka; 2015. (In Russ.)
5. Петров Ф.А., Пономарева В.В., Хорошилова Л.Б. *Университет для России. Т. 4: Московский университет в николаевскую эпоху*. М.: Изд-во Моск. ун-та; 2012.
Petrov FA, Ponomareva VV, Khoroshilova LB. *Universitet dlya Rossii. T. 4: Moskovskij universitet v nikolaevskuyu epokhu*. M. 2012. (In Russ.)
6. Петров Ф.А. *Формирование системы медицинского образования в России. Т. 4: Российские университеты и люди 1840-х годов. Ч. 2: Студенчество*. М.: Изд-во Моск. ун-та; 2003.
Petrov FA. *Formirovanie sistemy meditsinskogo obrazovaniya v Rossii. T. 4: Rossijskie universitety i lyudi 1840-kh godov. Ch. 2: Stundchestvo*. M. 2003. (In Russ.)
7. Петров Ф.А. *Формирование системы медицинского образования в России. Т. 4: Российские университеты и люди 1840-х годов. Ч.1 : Профессура*. М.: Изд-во Моск. ун-та; 2003.
Petrov FA. *Formirovanie sistemy meditsinskogo obrazovaniya v Rossii. T. 4: Rossijskie universitety i lyudi 1840-kh godov. Ch. 1: Professura*. M. 2003. (In Russ.)
8. Абрикосов А.И. Из истории кафедры патологической анатомии Первого Московского Ордена Ленина медицинского института. *Архив патологии*. 1949;11(6):22-24.
Abrikosov AI. Iz istorii kafedry patologicheskoy anatomii Pervogo Moskovskogo Ordena Lenina meditsinskogo instituta. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 1949;11(6):22-24. (In Russ.)
9. Серов В.В. 125 лет кафедре патологической анатомии I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (1849—1974). *Архив патологии*. 1975;37(1):12-22.
Sarov VV. 125 let kafedre patologicheskoy anatomii I Moskovskogo meditsinskogo instituta im. I.M. Sechenova (1849—1974). *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 1975;37(1):12-22. (In Russ.)
10. Сточик А.М., Пальцев М.А., Затравкин С.Н. *Патологическая анатомия и ее становление в Московском университете*. М.: Шико; 2009.
Stochik AM, Paltsev MA, Zatravkin SN. *Patologicheskaya anatomiya i ee stanovlenie v Moskovskom universitete*. M.: Shiko; 2009. (In Russ.)
11. Loginow, Wassilij A. Lebensweg von Johann Heinrich Klein (1837—1922), dekan der medizinischen fakultat der kaiserlichen moskauer universitat. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal) Warsaw, Poland*. 2015;3: 103-109.
12. Сеченов И.М. *Записки русского профессора от медицины*. М.: АСТ; 2014.
Sechenov IM. *Zapiski russkogo professora ot meditsiny*. M. AST; 2014. (In Russ.)
13. Рохлин Л.Л. *Жизнь и творчество выдающегося русского психиатра В.Х. Кандинского (1849—1889 гг.)*. М.: Медицина; 1975.
Rokhlin LL. *Zhizn' i tvorchestvo vydayushchegosya russkogo psichiatra V.Kh. Kandinskogo (1849—1889)*. M.: Meditsina; 1975. (In Russ.)
14. Огнев С.И. *Заслуженный профессор Иван Флорович Огнев (1855—1928)*. М. 1944.
Ognev SI. *Zasluzhennyj professor Ivan Florovich Ognev (1855—1928)*. M. 1944. (In Russ.)

Поступила 12.02.2020

Received 12.02.2020

Принята в печать 12.02.2020

Accepted 12.02.2020

Олег Константинович Хмельницкий (1920—2004). К 100-летию со дня рождения

© Н.М. ХМЕЛЬНИЦКАЯ¹, В.С. ЧИРСКИЙ², Р.В. ДЕЕВ¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хмельницкая Н.М. — <https://orcid.org/0000-0002-2290-1956>; e-mail: k6180@yandex.ru

Чирский В.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3215-5901>

Деев Р.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

Автор, ответственный за переписку: Хмельницкая Н.М. — e-mail: k6180@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Хмельницкая Н.М., Чирский В.С., Деев Р.В. Олег Константинович Хмельницкий (1920—2004). К 100-летию со дня рождения. *Архив патологии*. 2020;82(5):84–88. <https://doi.org/10.17116/patol20208205184>

Oleg Konstantinovich Khmel'nitsky (1920—2004). On the occasion of the 100th birth anniversary

© N.M. KHMELNITSKAYA¹, V.S. CHIRSKY², R.V. DEEV¹

¹Mechnikov North-Western State University, St. Petersburg, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Khmel'nitskaya N.M. — <https://orcid.org/0000-0002-2290-1956>; e-mail: k6180@yandex.ru

Chirsky V.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3215-5901>

Deev R.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

Corresponding author: Khmel'nitskaya N.M. — e-mail: k6180@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Khmel'nitskaya NM, Chirsky VS, Deev RV. Oleg Konstantinovich Khmel'nitsky (1920–2004). On the occasion of the 100th birth anniversary. *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2020;82(5):84–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20208205184>

4 ноября 2020 г. исполнилось 100 лет со дня рождения одного из ведущих патологов России, заслуженного деятеля науки России, члена-корреспондента РАМН, президента Российской ассоциации патологов, почетного доктора Санкт-Петербургской академии последилового образования Олега Константиновича Хмельницкого — человека яркого, многогранного, результативного в своей работе, имевшего многочисленных учеников и последователей.

Родился он в поселке Преображенское Лужского уезда, в 100 км от Санкт-Петербурга (ныне поселок Толмачево), куда семья архитектора-строителя Константина Алексеевича Хмельницкого и его жены Анны Владимировны переехала из Петрограда после октября 1917 г.

Детство Олега Константиновича прошло в семье, где вопросы нравственности занимали ведущее место, несмотря на трудности послереволюционной жизни страны, и особое внимание родители обращали на приобретение культурных ценностей, в семье царил культ музыки и искусства.

После окончания школы Олег Константинович в 1938 г. поступил в 1-й Ленинградский медицинский институт

им. акад. И.П. Павлова. На III курсе обучения встреча с выдающимся отечественным патологом Владимиром Георгиевичем Гаршиным определила выбор О.К. Хмельницкого. Он стал активно работать в студенческом кружке на кафедре патологической анатомии под руководством В.Г. Гаршина, которого считал своим первым учителем. Первая научная работа Олега Константиновича была посвящена миелиому с поражением костей.

Начало Великой Отечественной войны прервало мирную жизнь и обычный процесс обучения в институте. Наступили 900 тяжелых дней фашистской блокады Ленинграда, которые все до единого Олег Константинович провел в осажденном городе. Несмотря на тяжелые условия, потерю родных и близких (отец умер в 1943 г.), голод и холод, занятия в институте продолжались. Силы людей иссякали. Обессиленный, находящийся в состоянии алиментарной дистрофии студент О.К. Хмельницкий был госпитализирован в стационар. Весной 1942 г. занятия в институте возобновились, и уже в ноябре состоялся первый в истории города немногочисленный выпуск врачей, окончивших институт во время блокады.

После окончания института О.К. Хмельницкий был призван в армию и направлен на краткосрочные курсы общевоинских врачей Ленинградского фронта. С учетом специализации он по рекомендации В.Г. Гаршина был зачислен на курсы военных патологоанатомов. Окончив курсы, О.К. Хмельницкий был направлен в госпиталь №1015, который располагался на базе нынешнего Института акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта. Именно здесь Олег Константинович прошел отличную и непревзойденную школу патологоанатома военного времени. Отсюда его несколько раз отзывали на фронт, где он по заданию Центрального военно-санитарного управления в составе специальных патолого-анатомических бригад проводил патолого-анатомическое исследование огнестрельных ран в зоне боевых действий, за что получил благодарность от командования.

В 1943 г. О.К. Хмельницкий по рекомендации В.Г. Гаршина и М.К. Даля принят в члены Ленинградского научного общества патологоанатомов и, будучи секретарем и заместителем председателя правления, активно участвует в его работе.

В конце 1944 г. Олег Константинович был откомандирован для повышения квалификации на кафедру патологической анатомии Военно-медицинской академии, возглавляемую академиком Н.Н. Аничковым, где произошло окончательное становление О.К. Хмельницкого как патологоанатома и приобщение его к школе выдающегося ученого — академика Н.Н. Аничкова.

В июне 1946 г. Олег Константинович был демобилизован по болезни. По совету Н.Н. Аничкова его зачислили на должность младшего научного сотрудника Военно-медицинского музея, откуда в 1947 г. он перешел на работу в Научно-исследовательский институт скорой помощи, возглавляемый выдающимся отечественным хирургом И.И. Джанелидзе. Здесь Олег Константинович прошел путь от рядового патологоанатома до заведующего лабораторией патоморфологии. Под руководством А.Н. Чистовича он выполнил и защитил кандидатскую диссертацию «О патолого-анатомических изменениях, наблюдаемых при обширных термических ожогах», в которой обобщил наблюдения патологии военного времени в осажденном Ленинграде.

Работая в учреждении, основным направлением которого была хирургия брюшной полости, О.К. Хмельницкий посвятил ряд своих работ патологической анатомии хирургической патологии. Его исследования роли нарушения кровообращения и, как следствие этого, развития функциональной отягощенности поджелудочной железы были одобрены не только патологами, но и хирургами, основные выдвинутые им положения опубликованы в Большой медицинской энциклопедии (1947).

20 февраля 1950 г. Олег Константинович по рекомендации А.Н. Чистовича зачислен на должность ассистента кафедры судебной медицины Ленинградского государственного института для усовершенствования врачей — ЛенГИДУВ (зав. кафедрой — проф. А.П. Владимирский) для преподавания патологической анатомии. С этого момента вся жизнь, деятельность и судьба О.К. Хмельницкого оказалась неразрывно связана с судьбой ставшего для него родным ЛенГИДУВ, трансформировавшегося в Санкт-Петербургскую медицинскую академию последипломного образования (СПбМАПО), где он проработал в течение 54 лет до последнего дня жизни 8 февраля 2004 г. С 2011 г. СПбМАПО вошла в состав Северо-Западного государственного университета им. И.И. Мечникова, объединен-



ная кафедра патологической анатомии которого в 2020 г. отмечает 135 лет со дня основания в 1885 г.

Работая на кафедре судебной медицины, Олег Константинович погрузился в новую для него сферу деятельности — учебный процесс. Пришлось заново создавать коллекцию гистологических препаратов, учебные схемы и таблицы, читать лекции по основным разделам патологической анатомии, которые должен знать судебно-медицинский эксперт. Однако О.К. Хмельницкого продолжала интересовать патологическая анатомия, патоморфология заболеваний человека и их дифференциальная диагностика.

В сентябре 1952 г. по предложению заведующего кафедрой патологической анатомии профессора Петра Васильевича Сиповского О.К. Хмельницкий был избран на должность доцента кафедры патологической анатомии ЛенГИДУВ. С 1962 г. в связи с болезнью и смертью П.В. Сиповского Олег Константинович исполнял обязанности заведующего кафедрой. После защиты докторской диссертации «Патологическая анатомия и некоторые вопросы патогенеза висцерального кандидоза» в 1963 г. он был утвержден в должности заведующего кафедрой, на которой и проработал 33 года, до 1996 г.

Существенное место в работах О.К. Хмельницкого занимали исследования инфекционной патологии. Совместно с сотрудниками кафедры Олег Константинович проводил фундаментальные исследования по патоморфологии микозов, в связи с чем было создано целое направление в патоморфологии инфекционных болезней.

В 1963 г. вышла первая в России монография, посвященная патоморфологии новой и весьма актуальной до сегодняшнего дня проблеме микозов, «Патоморфогенез висцерального кандидоза». В монографии впервые в отечественной литературе предпринята попытка систематизации многообразных кандидозных поражений органов и предложена их оригинальная классификация, выделены кри-

терии морфологической диагностики кандидозной инфекции и ее отличия от носительства грибов *Candida*.

Исследования патоморфологии микозов были расширены в монографии О.К. Хмельницкого «Гистологическая диагностика поверхностных и глубоких микозов» (1973). Кафедра патологической анатомии ЛенГИДУВ, позднее СПбМАПО, стала центром углубленного изучения патоморфогенеза микозов в России. В 8 кандидатских и 6 докторских диссертациях его учеников нашли отражение основные идеи, предложенные О.К. Хмельницким, детально разработаны принципы дифференциальной диагностики патогенных грибов в гистологических срезах ткани. Высказанное им положение о предынвazивных формах поражения слизистых оболочек условно-патогенными грибами значительно расширило представление о патогенезе оппортунистических микозов, которые могут выступать в роли СПИД-ассоциированных инфекций. В конце 2003 г. О.К. Хмельницкий подготовил рукопись руководства для врачей «Патоморфология микозов человека» (совместно с Н.М. Хмельницкой). Руководство было издано в 2005 г., в нем обобщен многолетний опыт изучения патоморфологии микозов сотрудниками кафедры и Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

Другая значительная проблема, которая разрабатывалась О.К. Хмельницким, — вопросы функциональной морфологии эндокринной системы в различных аспектах: экологическом, онтогенетическом, при сердечно-сосудистых заболеваниях, ожирении и стрессорно-адаптивных состояниях. Продолжая линию исследований патологии щитовидной железы, начаты еще П.В. Сиповским, О.К. Хмельницкий сформулировал положение, согласно которому изучение функциональной морфологии щитовидной железы рассматривается как маркер экологического неблагополучия среды обитания. В двух монографиях обобщен большой накопленный опыт: «Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы» (2002) и «Щитовидная железа жителей Санкт-Петербурга в норме и при патологии» (2003).

С середины 60-х годов XX века сотрудники кафедры под руководством О.К. Хмельницкого интенсивно изучали функциональную морфологию и других органов эндокринной системы, применяя различные модели экспериментального атеросклероза, а также латентной и манифестирующей форм атеросклероза человека при старении с использованием гистохимических и электронно-микроскопических методов. Результаты этих исследований обобщены в монографии в соавторстве с А.С. Ступиной «Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении» (1989). В 1990 г. эта работа была удостоена Почетного диплома премии им. И.В. Давыдовского.

Результаты изучения эндокринной системы при кислородном голодании опубликованы в совместной монографии с Г.А. Васильевым и Ю.А. Медведевым «Эндокринная система при кислородном голодании» (1973). Профессором Ю.А. Медведевым и сотрудниками кафедры было сформулировано представление о специфических особенностях эндокринного адаптационного синдрома при кислородном голодании. Широкий охват вопросов функциональной морфологии эндокринной системы при различных патологических состояниях позволил Олегу Константиновичу и его сотрудникам организовывать конференции, участвовать в них, а также в многочисленных всесоюзных и международных форумах.

Еще одним научным направлением, которое увлекло Олега Константиновича и весь кафедральный коллектив, явилось изучение функциональной морфологии нейроэндокринной системы и органов иммуногенеза при становлении и развитии инфекционного процесса. Опыты проводились совместно с сотрудниками ВМА им. С.М. Кирова в лаборатории, руководимой В.Х. Хавинсоном. Результаты исследований в значительной степени позволили раскрыть механизм действия иммуномодуляторов на иммунную систему и были опубликованы в монографии «Морфология иммунокомпетентной системы в условиях воздействия иммуномодуляторов» (1992).

Занимаясь разработкой онкоморфологических проблем, Олег Константинович впервые в отечественной литературе описал злокачественный вариант гломусной опухоли (1957). В качестве эксперта ВОЗ О.К. Хмельницкий принимал участие в создании гистологической классификации опухолей эндокринной системы (1980). В монографии «Инкреторные гранулоцитомы (апудомы)» (1983) обобщен опыт работы в области онкоморфологии совместно с Д.И. Головиным, И.В. Двораковской, А.А. Черемных.

Необходимо упомянуть о работах О.К. Хмельницкого, посвященных методологии и философским проблемам медицины. Он опубликовал ряд статей по философским проблемам медицины. Две монографии, написанные совместно с А.И. Струковым и В.П. Петленко, — «Детерминизм и теория причинности в патологии» (1978) и «Морфологический эквивалент функции» (1983) получили широкое признание медицинской общественности. Большой общественный резонанс имела выпущенная совместно с А.В. Смольяниковым и В.П. Петленко монография «Теоретические основы морфологического диагноза» (1995), где были раскрыты проблемы клинического мышления и формулировки диагноза, законы формальной логики и логической структуры патолого-анатомического диагноза, а также прикладные вопросы его формулировки.

Не менее плодотворной была и педагогическая деятельность Олега Константиновича. За 33 года заведования он собрал одну из лучших и крупнейших по численному составу преподавателей кафедру патологической анатомии в системе последипломного образования, значительно улучшив сам процесс преподавания.

Принципиальное значение имело создание О.К. Хмельницким в 1982 г. первого и долгое время единственного в России доцентского курса клинической цитологии. Появление этого курса имело огромное значение в плане объединения цитологов и патологоанатомов, поскольку эти два вида единого морфологического метода исследования, по мнению Олега Константиновича, всегда должны сочетаться и дополнять друг друга, исходя из задач улучшения прижизненной дифференциальной диагностики, особенно в области онкологии. Однако, несмотря на все усилия, затраченные О.К. Хмельницким на введение цитологического метода диагностики как субдисциплины в базовую дисциплину «патологическая анатомия», они не увенчались успехом.

Кроме создания и расширения различных тематических циклов Олег Константинович занимался разработкой новых методов оптимизации последипломного образования на научной основе. Речь идет о принципе алгоритмизации, который развивает мыслительный процесс у обучающихся врачей-слушателей. С идеей обновления принципов последипломного образования О.К. Хмельницкий выступил в 1978 г. на Всесоюзной учебно-методической конференции по преподаванию, опубликовал серию статей по ди-

агностике патологических процессов на основе гистологического исследования. Олег Константинович первым ввел алгоритмизацию в курс последипломного образования патологоанатомов и цитологов.

Учитывая недостаточность подготовки отечественных патологоанатомов, особенно в области прижизненной морфологической диагностики, Олег Константинович в 1967 г. впервые выступил инициатором выездных циклов. Первый из выездных циклов кафедры, ставших обычной формой обучения в системе последипломного образования, был проведен в Уфе. Работа в других городах России, преподавание на местах значительно обогащали опыт кафедры, знакомили с нуждами патологоанатомов в регионах. В то же время это была проверка состоятельности кафедры, поскольку для преподавания приглашают, исходя из потребности получить знания, и у местных патологов всегда имеется выбор, кого пригласить для проведения цикла.

В 2003 г. О.К. Хмельницкий организовал и провел в Нижнем Новгороде краткосрочный тематический цикл по тиреодологии для врачей разных специальностей: эндокринологов, хирургов, специалистов лучевой диагностики, патологоанатомов и цитологов, участвующих в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы. Это был его последний выездной цикл.

Активная научная деятельность Олега Константиновича была, несомненно, обусловлена его блестящими организаторскими способностями. Он постоянно собирал вокруг себя коллектив единомышленников, при проведении научных исследований умел создать творческую обстановку, всегда поддерживал инициативу, проявлял заинтересованность при обсуждении материала сотрудников, помогал при оформлении рукописи. Его литературные способности, умение четко формулировать мысль, придавая определенный блеск научной работе, помогли многим диссертантам.

Он вырастил плеяду прекрасных научных кадров и преподавателей, создав, по существу, целую школу. О.К. Хмельницким были подготовлены 24 доктора наук и 69 кандидатов наук. Многие из них заведуют кафедрами и руководят крупными лабораториями. Более 50 его учеников являются преподавателями кафедр медицинских институтов. Существенно, что многие из диссертантов — практические врачи-патоморфологи и клиницисты. Все ученики и последователи и в современных условиях продолжают следовать и развивать идеи, заложенные в научных направлениях О.К. Хмельницкого.

Особенно внимательно Олег Константинович относился к чтению лекций. Очень подробно методику подготовки и технику чтения лекций он изложил в своей брошюре «Беседы о чтении лекций» (1998). В ней можно получить советы как экономить и распределять силы и время лектора, эффективно доносить до аудитории материал, как следует держать себя перед слушателями и устанавливать контакт с ними, сохраняя их достоинство и не теряя своего.

Нельзя не отметить деятельность О.К. Хмельницкого как врача-патологоанатома. Богатый опыт практической прозекторской работы, накопленный во время войны, работа в различных прозектурах города в послевоенное время сформировали его как высококвалифицированного врача-прозектора. Его участие в клинико-анатомических конференциях всегда делало их интересными и поучительными, превращая в великолепную школу профессионализма как для клиницистов, так и для патоморфологов, где проявлялся талант О.К. Хмельницкого — широко эрудированного человека, оратора и полемиста. Около 10 лет (с 1965 г.)

О.К. Хмельницкий возглавлял прозекторскую службу Ленинграда, будучи на общественных началах главным патологоанатомом Ленгорздравотдела. Ежегодные доклады на заседании Ленинградского научного общества патологоанатомов, в которых обобщался опыт ленинградских прозектур, рассказывалось об особенностях нозологических форм заболеваний в условиях мегаполиса, представляли большой интерес для практического здравоохранения.

В конце 1980-х годов О.К. Хмельницкий выступил инициатором создания городского патолого-анатомического бюро, организованного в 1989 г. и являющегося новой формой работы патолого-анатомической службы.

С 1943 г. О.К. Хмельницкий состоял членом Ленинградского научного общества патологоанатомов и активно участвовал в его работе, будучи секретарем, заместителем председателя правления. Неоднократно Олег Константинович избирался председателем общества, он находился на этом посту при последнем избрании почти 13 лет, до июня 1994 г., когда решением общего собрания патологоанатомов общество было трансформировано в Санкт-Петербургскую ассоциацию патологоанатомов. О.К. Хмельницкий являлся заместителем председателя Всесоюзного общества патологоанатомов, а в 1995 г. его избрали президентом Российского общества патологоанатомов. Этот пост он занимал 9 лет, вплоть до своей кончины в 2003 г.

С 1965 г. Олег Константинович состоял членом редколлегии журнала «Архив патологии», редко пропуская заседания редколлегии, проходившие в Москве, формируя некоторые номера журнала, постоянно выступая на его страницах с дискуссионными статьями, публикациями оригинальных исследований, рецензиями, отчетами. Он был также членом редколлегии журнала «Новости клинической цитологии» и заместителем главного редактора журнала «Проблемы медицинской микологии».

Большой вклад внес О.К. Хмельницкий в восстановление истории СПбМАПО, приняв участие в написании книг «Императорский клинический институт Великой княгини Елены Павловны» (1999), «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования на рубеже XX—XXI веков» (2000), «Ленинградский институт усовершенствования врачей (1917—1994)» (2002), «Санкт-Петербургская академия последипломного образования» (2002). В 2000 г. Олег Константинович избран первым почетным доктором СПбМАПО с вручением диплома и докторской мантии.

Имя О.К. Хмельницкого хорошо известно за рубежом. Он являлся почетным членом общества им. Я. Пуркинье, почетным членом Товарищества польских патологов. В 1999 г. он избран членом Международной академии информатизации. Европейская академия естественных наук в Ганновере, девиз которой — *Detur digniori* (Пусть достанется достойнейшему), на основании заключения почетительского совета и научного совещания сектора медицины 22 октября 2003 г. наградила Олега Константиновича Хмельницкого медалью Рудольфа Вирхова за особые заслуги и научные исследования в области развития патологии.

Олег Константинович как истинный петербуржец не замыкался в рамках своей профессии, которую любил горячо и самозабвенно. Его другой стихией, в которой он жил, были искусство, музыка, пение, оперный театр. Неоднократно на страницах газет и журналов О.К. Хмельницкий публиковал свои критические статьи с анализом оперных спектаклей, выступал по петербургскому телевидению с беседами о музыке. К своему 80-летию выпу-

стил сборник статей «Очерки из жизни музыкального театра в Ленинграде — Петербурге» (2000). О.К. Хмельницкий нередко читал публичные лекции об искусстве и литературе, в том числе в аудиториях Музея театрального и музыкального искусства, Малого зала Санкт-Петербургской филармонии. Он был хорошо знаком с выдающимися отечественными деятелями искусства и литературы, среди них были знаменитые дирижеры, искусствоведы и музыканты, оперные певцы и артисты балета. Знакомство с кинорежиссером А.Н. Сокуровым в середине 1990-х годов переросло в дружбу. Специально для Олега Константиновича как человека, по-настоящему глубоко воспринимающего произведения искусства, он написал роль в фильме «Русский ковчег». Лекция О.К. Хмельницкого по танатологии, которую в стенах университета заснял на телекамеру А.Н. Сокуров,

до сих пор привлекает интерес врачей, знакомит слушателей с историей кафедры.

Олег Константинович скончался 8 февраля 2004 г., на 84-м году жизни, и был похоронен на Большеохтинском кладбище Санкт-Петербурга, рядом со своими родителями.

С чувством глубокой благодарности вспоминают об О.К. Хмельницком его многочисленные ученики и последователи — российские патологоанатомы и цитологи, отмечая 100-летие со дня рождения Олега Константиновича Хмельницкого — талантливого ученого, внесшего значительный вклад в развитие и совершенствование отечественной патологической анатомии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Поступила 04.06.2020

Received 04.06.2020

Принята в печать 24.06.2020

Accepted 24.06.2020

Центр контроля качества иммуногистохимических исследований
ФГБУ ДПО РМАНПО Минздрава России объявляет проведение раунда
контроля качества по лимфопролиферативным заболеваниям в феврале—марте 2021 года.
С целью обеспечения высокого уровня экспертной оценки качества исследований,
количество участников в раунде лимитировано.
Желающим принять участие предлагается подать заявку до 25 декабря 2020 г.
на электронную почту ЦКК ИГХ ihccqc@rmapo.ru

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

ОНЛАЙН ТЕЛЕВИДЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ – СОВРЕМЕННЫЙ
ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ ПОМОЩНИК ВРАЧА
В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ И НАДЕЖНЫЙ ИСТОЧНИК
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

ЛЕКЦИИ, КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ
И НАУЧНЫЕ ДИСКУССИИ

60 МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИЗАЦИЙ

100 000 ЗРИТЕЛЕЙ

8 ЛЕТ В ЭФИРЕ

1MED TV

Реклама



@1MEDTV



ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ



8 800 100 17 86



INFO@1MED.TV

ВСЁ



ДЛЯ ПАТО- МОРФОЛОГИИ*

- Подготовка гистологических препаратов
- Иммуногистохимия
- Молекулярная онкология
- Цифровая патология и телемедицина
- Микроскопическое исследование
- Жидкостная цитология
- Специализированная мебель для создания лабораторного пространства

Оборудование
для автоматизации
каждого этапа

Оригинальные реагенты
и расходные материалы

Программное обеспечение
для всех ключевых этапов

* Ассортимент предлагаемой продукции предназначен для использования на всех ключевых этапах патоморфологического исследования.

** Некоторые позиции доступны только для научных исследований. Подробности уточняйте в отделах продаж ООО «БиоЛайн»



группа компаний

ООО «БиоЛайн»
197046, Россия,
Санкт-Петербург
пер. Пинский, д. 3, лит. А
тел.: +7 (812) 320 49 49
факс: +7 (812) 320 49 40
e-mail: main@bioline.ru
www.bioline.ru

Москва, тел.: +7 (800) 555 49 40
Новосибирск, тел.: +7 (383) 227 09 63
Екатеринбург, тел.: +7 (343) 287 32 49
Н. Новгород, тел.: +7 (831) 278 61 47
Ростов-на-Дону, тел.: +7 (863) 268 99 32
Казань, тел.: +7 (843) 570 66 88
Хабаровск, тел.: +7 (4212) 474 767

Единый бесплатный
номер сервисной
службы для всех
регионов России:

8 800 333 00 49

реклама