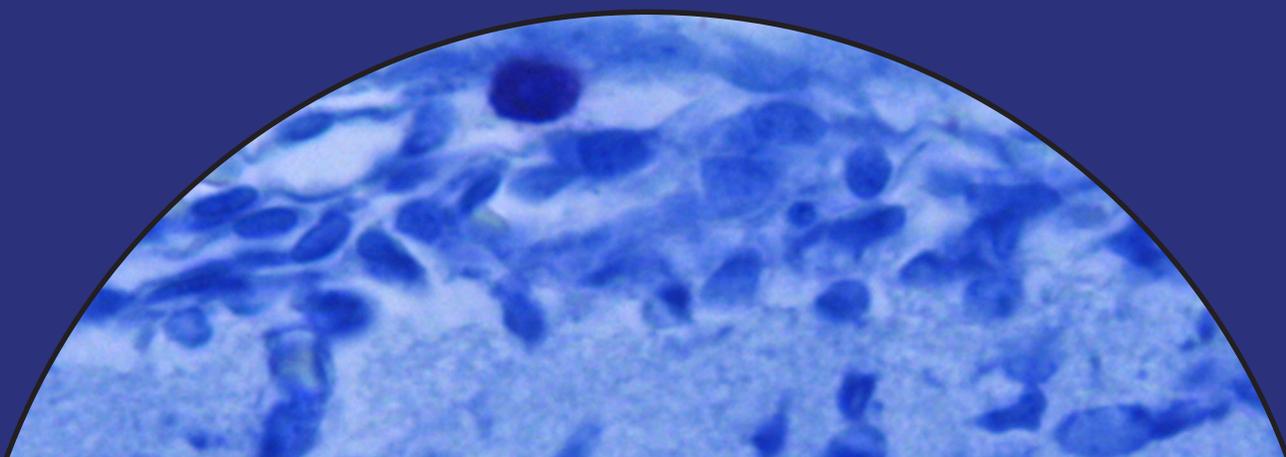


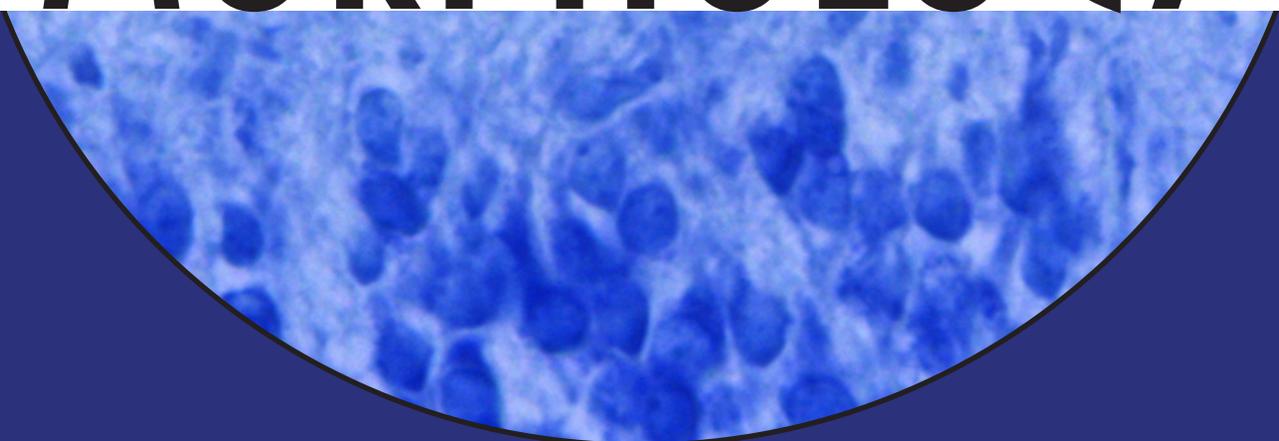
Научно-теоретический
медицинский
журнал

ISSN 1026-3543



МОРФОЛОГИЯ

MORPHOLOGY



УЧРЕДИТЕЛЬ

Российская академия медицинских наук

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 495 308 83 89
E-mail: adv@eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

Виктор Александрович Гинзбург
E-mail: morphology-spb-msk@eco-vector.com
Тел.: +7 (926) 204-83-26
Адрес: 127349, Москва, Шенкурский пр-д, 3Б, оф. 311

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через интернет:

- <https://j-morphology.com/>
- <https://www.akc.ru/>
- <https://www.pressa-rf.ru/>

OPEN ACCESS

В электронном виде журнал распространяется бесплатно — в режиме немедленного открытого доступа

ИНДЕКСАЦИЯ

- RSCI (Web of Science)
- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

Оригинал-макет

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».
Литературный редактор: *М.В. Старицына*
Корректор: *М.В. Старицына*
Верстка: *А.Г. Мальцина*

Сдано в набор 15.02.2022
Подписано в печать 23.02.2022
Формат 60 × 88%. Печать офсетная.
Печ. л. 4,5. Усл. печ. л. 4,185.
Уч.-изд. л. 2,45. Тираж 500 экз.
Заказ №

ISSN 1026-3543 (Print)

МОРФОЛОГИЯ

Том 158 | Выпуск 6 | 2020

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Банин Виктор Васильевич, чл.-кор.РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-0374-0576

Заместители главного редактора

Клочкова Светлана Валерьевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-2041-7607
Обухов Дмитрий Константинович, д.биол.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-7233-0752
Чехонин Владимир Павлович, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-4386-7897

Научные редакторы

Вихрук Тамара Ивановна, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Цехмистренко Татьяна Александровна, д.биол.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-2130-9405

Редакционная коллегия

Алексеева Наталия Тимофеевна, д.м.н., проф. (Воронеж, Россия) ORCID: 0000-0003-1510-8543
Баженов Дмитрий Васильевич, д.м.н., проф. (Тверь, Россия) ORCID: 0000-0001-5160-7652
Боголепов Николай Николаевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Быков Владимир Лазаревич, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-4152-9774
Верин Владимир Константинович, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Гайворонский Иван Васильевич, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0003-2531-3807
Карелина Наталья Рафаиловна, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-9409-8819
Киясов Андрей Павлович, д.м.н., проф. (Казань, Россия) ORCID: 0000-0003-4460-4140
Козлов Валентин Иванович, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0001-6332-748X
Коржевский Дмитрий Эдуардович, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-2456-8165
Кузнецов Сергей Львович, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-0704-1660
Никитюк Дмитрий Борисович, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-4968-4517
Николенко Владимир Николаевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0001-9532-9957
Ноздрин Владимир Иванович, д.м.н., проф. (Орёл, Россия) ORCID: 0000-0001-8488-0778
Одинцова Ирина Алексеевна, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-0143-7402
Отеллин Владимир Александрович, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-5800-646X
Павлов Алексей Владимирович, д.м.н., проф. (Ярославль, Россия)
Сесорова Ирина Сергеевна, д.биол.н., проф. (Иваново, Россия) ORCID: 0000-0001-8993-9927
Слесаренко Наталья Анатольевна, д.биол.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-8350-5965
Сотников Олег Семёнович, д.биол.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-6065-3757
Чумасов Евгений Иванович, д.биол.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0003-4859-6766
Удочкина Лариса Альбертовна, д.м.н., проф. (Астрахань, Россия) ORCID: 0000-0001-5016-0633
Шангина Ольга Ратмировна, д.биол.н., проф. (Уфа, Россия) ORCID: 0000-0003-1686-1254

Редакционный совет

Азнаурян Вардан Арташесович, д.м.н., проф. (Ереван, Армения) ORCID: 0000-0001-7787-4046
Беззусенко Галина Владимировна, д.м.н., (Милан, Италия) ORCID: 0000-0002-1876-4098
Николаев Валерий Георгиевич, д.м.н., проф. (Красноярск, Россия) ORCID: 0000-0002-0357-4689
Самусев Рудольф Павлович, д.м.н., проф. (Волгоград, Россия) ORCID: 0000-0002-8934-7793
Дгебуадзе Мая Амбросовна, д.м.н., проф. (Тбилиси, Грузия) ORCID: 0000-0001-7927-7800
Семченко Валерий Васильевич, д.м.н., проф. (Омск, Россия) SCOPUS Author ID: 7005656558
Дубовая Татьяна Клеопиковна, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0001-7936-180X
Стадников Александр Абрамович, д.биол.н., проф. (Оренбург, Россия) ORCID: 0000-0001-6786-5074
Усович Александр Константинович, д.м.н., проф. (Витебск, Белоруссия) ORCID: 0000-0002-7817-1083
Зашихин Андрей Леонидович, д.м.н., проф. (Архангельск, Россия)
Фомин Николай Федорович, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0003-3961-1987
Каган Илья Иосифович, д.м.н., проф. (Оренбург, Россия) ORCID: 0000-0002-7723-7300
Мионов Александр Александрович, д.м.н., проф. (Милан, Италия) ORCID: 0000-0003-2308-1651
Чельшев Юрий Александрович, д.м.н., проф. (Казань, Россия) SCOPUS Author ID: 6603614074
Чучков Виктор Михайлович, д.м.н., проф. (Ижевск, Россия) ORCID: 0000-0002-9959-689X
Шадлинский Вагиф Билас, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан) ORCID: 0000-0002-9296-5963
Логвинов Сергей Валентинович, д.м.н., проф. (Томск, Россия) ORCID: 0000-0002-9876-6957
Мяделец Олег Данилович, (Витебск, Белоруссия) ORCID: 0000-0001-8796-052X

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: <https://j-morphology.com/>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

FOUNDERS

Russian Academy of Medical Sciences

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok, 191186, Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (495) 308 83 89

E-mail: adv@eco-vector.com

EDITORIAL

Executive editor

Viktor A. Ginzburg

E-mail: morphology-spb-msk@eco-vector.com

Phone: +7 (926) 204-83-26

Address: off.311, Shenkursky pr, 3B, Moscow, 127349, Russian Federation

SUBSCRIPTION

For print version:

www.journals.eco-vector.com/

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory for all published articles

INDEXATION

- Russian Science Citation Index (Web of Science)
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

TYPESET

complete in Eco-Vector

Copyeditor: *M.V. Staritsyna*

Proofreader: *M.V. Staritsyna*

Layout editor: *A.G. Maltcina*

ISSN 1026-3543 (Print)

MORPHOLOGY

Volume 158 | Issue 6 | 2020

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Editor-in-Chief

Victor V. Banin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-0374-0576.

Deputy Editors-in-Chief

Svetlana V. Klochkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2041-7607

Dmitry K. Obukhov, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7233-0752

Vladimir P. Chekhonin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4386-7897

Science Editors

Tamara I. Vikhruk, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia)

Tatiana A. Tsekhmistrenko, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2130-9405

Editorial Board

Natalia T. Alexeyeva, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Voronezh, Russia) ORCID: 0000-0003-1510-8543

Dmitry V. Bazhenov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Tver, Russia) ORCID: 0000-0001-5160-7652

Nikolay N. Bogolepov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Vladimir L. Bykov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-4152-9774

Vladimir K. Verin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia)

Ivan V. Gaivoronskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-2531-3807

Natalia R. Karelina, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-9409-8819

Andrey P. Kiyasov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Kazan, Russia) ORCID: 0000-0003-4460-4140

Valentin I. Kozlov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6332-748X

Dmitry E. Korzhvinskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-2456-8165

Sergey L. Kuznetsov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0704-1660

Dmitry B. Nikityuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4968-4517

Vladimir N. Nikolenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-9532-9957

Vladimir I. Nozdrin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Orel, Russia) ORCID: 0000-0001-8488-0778

Irina A. Odintsova, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-0143-7402

Vladimir A. Otellin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5800-646X

Alexey V. Pavlov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Yaroslavl, Russia)

Irina S. Sesorova, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (Ivanovo, Russia) ORCID: 0000-0001-8993-9927

Natalia A. Slesarenko, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-8350-5965

Oleg S. Sotnikov, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6065-3757

Yevgeny I. Chumasov, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-4859-6766

Larisa A. Udochkina, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Astrakhan, Russia) ORCID: 0000-0001-5016-0633

Olga R. Shangina, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (Ufa, Russia) ORCID: 0000-0003-1686-1254

Editorial Council

Vardan A. Aznauryan, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Yerevan, Armenia) ORCID: 0000-0001-7787-4046

Galina V. Beznoussenko, MD, PhD (Milan, Italy) ORCID: 0000-0002-1876-4098

Valerian G. Nikolaev, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Krasnoyarsk, Russia) ORCID: 0000-0002-0357-4689

Rudolf P. Samusev, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Volgograd, Russia) ORCID: 0000-0002-8934-7793

Maia A. Dgebuadze, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Tbilisi, Georgia) ORCID: 0000-0001-7927-7800

Valery V. Semchenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Omsk, Russia) SCOPUS Author ID: 7005656558

Tatiana K. Dubovaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-7936-180X

Alexander A. Stadnikov, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (Orenburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6786-5074

Alexandre Mironov, MD, PhD, Prof. (Milan, Italy) ORCID: 0000-0003-2308-1651

Aleksander K. Usovich, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Vitebsk, Belarus) ORCID: 0000-0002-7817-1083

Andrey L. Zashikhin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Arkhangelsk, Russia)

Nikolay F. Fomin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-3961-1987

Ilia I. Kagan, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Orenburg, Russia) ORCID: 0000-0002-7723-7300

Yuriy A. Chelyshev, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Kazan, Russia) SCOPUS Author ID: 6603614074

Vicnor M. Chuchkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Izhevsk, Russia) ORCID: 0000-0002-9959-689X

Vaqif B. Shadlinsky, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Baku, Azerbaijan) ORCID: 0000-0002-9296-5963

Sergey V. Logvinov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Tomsk, Russia) ORCID: 0000-0002-9876-6957

Oleg D. Miadelets, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Vitebsk, Belarus) ORCID: 0000-0001-8796-052X

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://j-morphology.com/>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Н.Н. Шевлюк, А.А. Стадников, Т.Ж. Умбетов

Стволовые клетки и фундаментальные проблемы классической гистологии 139

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С.А. Чернядьев, О.В. Киришина, Н.Ю. Коробова, А.В. Жилаков, Н.И. Сивкова, С.Ю. Медведева, Г.А. Мороз

Гистоморфологические изменения тканей кисты Бейкера
в зависимости от длительности однонаправленного теплового воздействия 151

Д.Э. Коржевский, Е.А. Фёдорова, Д.А. Суфиева, И.П. Григорьев

Гистохимическое выявление тучных клеток в мягкой мозговой оболочке крысы 161

БИОГРАФИИ

Н.П. Барсуков

Бабанин Анатолий Андреевич (к 80-летию со дня рождения) 167

CONTENTS

REVIEWS

Nikolay N. Shevlyuk, Alexander A. Stadnikov, Turakbai Zh. Umbetov

Stem cells and fundamental problems of classical histology 139

ORIGINAL STUDY ARTICLES

*Sergey A. Chernyadyev, Olga V. Kirshina, Natalya Yu. Korobova, Andrey V. Zhilyakov,
Nadezhda I. Sivkova, Svetlana Yu. Medvedeva, Gleb A. Moroz*

Histomorphological changes in baker's cyst tissues associated
with the duration of one-directional thermal exposure 151

Dmitriy E. Korzhevskii, Elena A. Fedorova, Dina A. Sufieva, Igor P. Grigorev

Histochemical identification of mast cells in the pia mater of the rat 161

BIOGRAPHY

Nikolay P. Barsukov

Babanin Anatoly Andreevich (on the occasion of his 80th birthday) 167

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-139-150>

Стволовые клетки и фундаментальные проблемы классической гистологии

Н.Н. Шевлюк¹, А.А. Стадников¹, Т.Ж. Умбетов²

¹Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация;

²Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова, Актобе, Казахстан

АННОТАЦИЯ

В работе обобщены современные представления о стволовых клетках, рассмотрены их классификация и значение для фундаментальных целей клеточной биологии и клинической медицины, а также показаны возникшие противоречия между представлениями классической гистологии и современными сведениями о стволовых клетках. Обсуждена роль и значимость основных концепций о стволовых клетках для развития регенеративной медицины. Поставлен вопрос о необходимости создания в медицинских вузах курса, посвящённого стволовым клеткам и клеточным технологиям.

Ключевые слова: стволовые клетки; классификация тканей; клеточные технологии; регенеративная медицина.

Как цитировать:

Шевлюк Н.Н., Стадников А.А., Умбетов Т.Ж. Стволовые клетки и фундаментальные проблемы классической гистологии // Морфология. 2020. Т. 158, № 6. С. 139–150. DOI: <http://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-139-150>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-139-150>

Stem cells and fundamental problems of classical histology

Nikolay N. Shevlyuk¹, Alexander A. Stadnikov¹, Turakbai Zh. Umbetov²

¹Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation;

²West Kazakhstan State Medical University named after M. Ospanov, Department of histology, Aktobe, Kazakhstan

ABSTRACT

The paper summarizes modern concepts of stem cells, considers their classification, the importance for the fundamental purposes of cell biology and clinical medicine, and shows the contradictions between the concepts of classical histology and modern information about stem cells. It also discusses the role and significance of the basic concepts of stem cells for the development of regenerative medicine. The question is raised on necessity of arrangement in the medical institutes of the course on stem cells and cellular technologies.

Keywords: stem cells; tissue classification; cellular technologies; regenerative medicine.

To cite this article:

Shevlyuk NN, Stadnikov AA, Umbetov TZh. Stem cells and fundamental problems of classical histology. *Morphology*. 2020;158(6):139–150.

DOI: <http://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-139-150>

Received: 19.01.2021

Accepted: 10.12.2021

Published: 25.12.2021

Вопросы таксономии стволовых клеток

Исследованию стволовых клеток (начатого с изучения гемопоэтической стволовой клетки, предсказанной А.А. Максимовым) посвящён гигантский массив литературы, в том числе десятки обзоров и монографий [1–10 и др.]. За прошедшие более чем 100 лет изучения концепция стволовой клетки претерпела значительные изменения. Однако и в настоящее время ещё нет общепринятой модели стволовой клетки [9].

Так, вопросы систематизации и классификации стволовых клеток человека и млекопитающих животных разработаны недостаточно. Например, в *Terminologia Histologica* [12] и *Terminologica Embryologica* [13] приведено свыше 20 терминов, обозначающих конкретные стволовые клетки. При этом особняком стоят такие термины для обозначения стволовых клеток, как «эмбриональная стволовая клетка, индуцированная искусственно *in vitro*» и «искусственная стволовая клетка». В публикациях последних лет определяют множество других видов стволовых клеток, отсутствующих в этих терминологиях, например: эндометриальная стволовая клетка [14, 15]; стволовая клетка респираторного ациноса [16]; стволовая клетка сердца [17]; стволовая клетка матки [18]. Из публикаций об эпителиально-мезенхимальном переходе [19, 20] следует, что в ходе этого перехода образуются стволовые клетки. Не совсем понятно, что за стволовые клетки в ходе этого перехода образуются, к каким стволовым клеткам по существующей терминологии их следует относить. Если же обратиться к работам онкологов, то число терминов, обозначающих конкретные стволовые клетки, возрастает в разы, поскольку для большого числа опухолей в качестве их источника онкологи называют конкретную стволовую клетку.

Ещё менее разработанными остаются проблемы систематизации стволовых клеток беспозвоночных [21–23]. В связи с отсутствием чётких классификаторных признаков к числу стволовых клеток беспозвоночных стали относить множество клеток, ранее имевших собственные названия и выполнявших определённые функции в организме (например, археоциты губок, интерстициальные клетки книдарий, необласты турбеллярий).

Эмбриональные стволовые клетки

Наибольший интерес в практическом плане представляют собой эмбриональные стволовые клетки, которые являются источником формирования и развития любых клеток и тканей организма, и в этой связи служат биологической основой технологических решений в области клеточных технологий как для целей фундаментальной науки, так и для целей регенеративной медицины [4].

Основными свойствами эмбриональных стволовых клеток являются их плюрипотентность – способность дифференцироваться в различные виды соматических

клеток *in vivo* и *in vitro*, и неограниченный пролиферативный потенциал с сохранением исходного плюрипотентного фенотипа [4, 24–26]. Выделяют три типа эмбриональных стволовых клеток, которые к настоящему времени получены от многих млекопитающих (кролик, крыса, хомячок, норка, свинья, овца, крупный рогатый скот, различные представители приматов и др.), а также некоторых птиц:

- клетки эмбриобласта бластоцисты;
- клетки эмбриональных карцином (впервые полученные из теракарцином и состоящие из недифференцированных стволовых клеток и смеси дифференцированных клеток различных зародышевых слоёв);
- первичные половые клетки зародыша.

К настоящему времени экспериментально выявлены многие факторы, активизирующие цитодифференцировку эмбриональных стволовых клеток и позволяющие обеспечивать их дифференцировку в различные клеточные типы организма. Обнаружены и исследованы факторы, ингибирующие эти процессы.

Создание постоянных линий эмбриональных стволовых клеток, выделенных из бластоцисты человека [27], открыло перспективы создания больших количеств стволовых клеток, что является необходимым условием для трансплантаций стволовых клеток с целью терапии различных заболеваний. В первое десятилетие XXI в. было получено в лабораториях многих стран свыше 100 постоянных линий эмбриональных стволовых клеток [25]. В последующее десятилетие число исследований по созданию новых линий эмбриональных стволовых клеток увеличивается в геометрической прогрессии [24, 25]. К настоящему времени имеются серьёзные аргументы как за, так и против использования эмбриональных стволовых клеток в терапии различных заболеваний и повреждений структур организма [26, 28, 29].

Представления о стволовых клетках опухолей

J. Cohnheim [30] предложил концепцию стволовых опухолевых клеток. По существу он применил вполне сформированное к тому времени положение о стволовой клетке как родоначальнице гистогенеза (а наиболее разработанной в то время уже была концепция о стволовой кроветворной клетке) для объяснения морфогенезов опухолей. В конце XX – начале XXI в. число таких работ резко увеличилось [31–36].

Опубликованные в последние годы работы патоморфологов постулируют положение о том, что существует стволовая клетка практически для каждого вида опухоли, например, стволовые клетки глиальных опухолей [37]; стволовые опухолевые клетки рака молочной железы [3]; стволовые опухолевые клетки рака яичника [38]; стволовая клетка карциномы эндометрия [26]. Этим не ограничивается перечень опухолевых стволовых клеток, в литературе имеются указания и на ряд других стволовых клеток опухолей.

Стволовые опухолевые клетки представляют собой малочисленную субпопуляцию злокачественных клеток, которые инициируют рост опухоли, они ответственны за процесс метастазирования опухолей, развитие резистентности к химиотерапии и рецидивы заболевания [39, 40].

Сходство нормальных тканеспецифических стволовых клеток и стволовых клеток злокачественных опухолей позволяет предположить, что последние также характеризуются медленной пролиферацией [39, 41]. Однако данная гипотеза находится в противоречии с ключевой концепцией эволюции опухоли, в ходе которой отдельные клетки нормальной ткани (а впоследствии – отдельные клетки опухоли), характеризующиеся более интенсивным ростом и повышенной устойчивостью к неблагоприятным факторам (недостаток питательных веществ и кислорода), инициируют рост опухоли, метастазы и обуславливают резистентность к радиоактивному облучению и химиотерапии. Результаты последних исследований позволяют предположить, что раковые стволовые клетки способны к смене статуса активного деления на статус повышенной химиорезистентности (медленной пролиферации или полного отсутствия таковой) и обратно [39]. Данная точка зрения соответствует существованию медленно пролиферирующих и транзиторно-амплифицирующихся субпопуляций нормальных тканеспецифических стволовых клеток и, таким образом, служит ещё одним подтверждением схожести стволовых клеток рака и нормальных тканей.

Стволовые клетки в аспекте концепций классической гистологии

Широко дискутируется в литературе роль и значимость мезенхимных (мезенхимальных) стволовых клеток в процессах гистогенеза и регенерации [42–50]. Много работ посвящено вопросам ниш мезенхимальных стволовых клеток во взрослом организме. Так, D.E. Sims [51], В.В. Банин [52–54], Г.А. Арутюнян [55] полагают, что мезенхимальные мультипотентные стволовые клетки персистируют в организме взрослого в качестве пернициотов (адвентициальных клеток) или их аналогов. В подтверждение мультипотентности пернициотов приводятся сведения о том, что они экспрессируют маркеры, свойственные клеткам различных тканей (например, нейроглиальный протеогликан-2, гладкомышечный актин, десмин) [37].

Большой массив литературы по изучению различных видов клеток, в том числе и стволовых, с использованием иммуноцитохимических методов привёл к появлению представлений о том, что у клеток не близких по происхождению тканей имеются общие маркеры. Эти представления о близости ранее считавшихся не близкими структур, а также представления о переходах одних тканей в другие стали вступать в противоречия со сложившимися представлениями о тканях. В XX–XXI вв. в нашей стране вопросы развития представлений о классификации

тканей, вопросы изменчивости, устойчивости (стабильности) тканей остро обсуждались в большом количестве публикаций [56–63].

Основа всех существующих классификаций биологических объектов – стабильность, постоянство классифицируемых структур. На стабильности свойств биологических объектов основывались все существующие либо существовавшие анатомические, гистологические, ботанические и зоологические классификации, в том числе и те, которые основываются на молекулярно-биологических классификаторных признаках (подходах).

Классики отечественной и мировой гистологии (Р. Кёлликер, Ф. Лейдиг, А.А. Заварзин, Н.Г. Хлопин, В.П. Михайлов), много работавшие как с нормальными, так и с патологически изменёнными тканями, полагали, что существуют чётко определённые тканевые группы, переход между которыми невозможен. Однако к концу XX в. стали появляться работы, в которых авторы стали доказывать возможность перехода одних тканей в другие.

Одной из концепций, которая значительно расходится с концепцией стволовых клеток и с представлениями о стабильности тканей явилась созданная во второй половине XX в. концепция эпителиально-мезенхимального перехода [20, 64]. Так, ряд авторов утверждают, что в процессе эпителиально-мезенхимального перехода клетки приобретают свойства стволовых [19, 20]. Согласно классическим представлениям о свойствах стволовых клеток, конкретная стволовая клетка служит источником соответствующей ткани (либо тканевого дифферона). А если принять во внимание представления об эпителиально-мезенхимальном переходе (в частности, возможность возникновения стволовых клеток во время этого перехода), то тогда окажется, что исходная стволовая клетка (например, корнеальная стволовая клетка, источник эпителия роговицы) становится стволовой клеткой для фибробластического дифферона, так как согласно представлениям концепции эпителиально-мезенхимального перехода из эпителия роговицы могут образовываться кератоциты стромы роговицы (по существу, являющиеся фибробластами). Это мнение никак не согласуется с существующим в гистологии положением о стабильности тканей, а также с классическими представлениями о стволовых клетках. Ведь тотипотентными свойствами обладают только эмбриональные стволовые клетки. А корнеальные стволовые клетки не относятся к эмбриональным. Чем же тогда считать те стволовые клетки, которые, по мнению сторонников концепции эпителиально-мезенхимального перехода, образуются в случае этого перехода? Эмбриональными стволовыми клетками? Искусственными стволовыми клетками? Или для обозначения их нужна новая дефиниция?

В этой связи возникает ряд дискуссионных вопросов. Эпителиально-мезенхимальный переход и мезенхимально-эпителиальный переход – это реально существующие процессы в организме человека и животных,

или это только гипотеза, нуждающаяся в дальнейшем исследовании? Действительно ли во время эпителиально-мезенхимального перехода клетки приобретают все свойства стволовых клеток? Имеет ли место эпителиально-мезенхимальный переход в норме, либо он имеет место только при патологии?

Существуют ли чётко определённые тканевые группы, переход между которыми невозможен?

Хотя некоторые факты, полученные при исследовании стволовых клеток, вступают в противоречие с традиционными представлениями гистологии, вряд ли следует говорить о необходимости кардинальной ревизии основных концепций биологии тканей, к возможным пересмотрам устоявшихся концепций классической гистологии следует подходить осторожно.

Стволовые клетки и репаративные гистогенезы.

Появление и развитие клеточных технологий на основе применения стволовых клеток

Уже не одно десятилетие проводятся эксперименты по стимуляции с помощью стволовых клеток репаративной регенерации тканей. Появляются всё новые и новые работы, показывающие ранее неизвестные (либо малоизученные) свойства стволовых клеток. Очень много исследований, показывающих иммуномодулирующее действие стволовых клеток, а также их различные терапевтические эффекты [65–71].

Использование различных (преимущественно иммуноцитохимических) маркеров стволовых клеток позволили в практическом плане подойти к их идентификации. А успехи в совершенствовании методов культивирования клеток обеспечили возможность наращивать большие количества стволовых клеток для их практического использования, в частности для биопринтерной технологии.

На фоне коммерческой привлекательности клеточных технологий и недостаточной разработанности правовых основ всех манипуляций с эмбриональными стволовыми клетками их использование в клиниках широко распространено и нередко происходит без предварительных доклинических апробаций.

В многочисленных работах приводятся впечатляющие терапевтические эффекты в организме после введения стволовых клеток с целью терапии ряда заболеваний [2, 3, 5, 8, 50, 72–79]. В ряде случаев по прочтению этих публикаций создаётся впечатление о том, что все проблемы медицины можно решить на основе клеточных технологий, использующих стволовые клетки. Этот оптимизм далеко не всегда оправдан. Проблемы репаративной регенерации тканей и органов с использованием клеточных технологий оказались более сложными, чем ожидалось. И за последнее десятилетие в решении этих проблем особого прогресса не наблюдается. Очевидно, что, несмотря на то, что уже идентифицированы многие

сигнальные молекулы, контролирующие персистенцию, миграционный потенциал и дифференцировку стволовых клеток, полученных результатов пока явно недостаточно, чтобы преодолеть сложности, связанные с применением стволовых клеток. Успешным является пока что использование стволовых гемопоэтических клеток для лечения различных болезней крови и нарушений гемопоэза.

Вопросы перемещения стволовых клеток и вопросы их дифференцировки после трансплантации, вопросы роли и значимости трансплантированных клеток в процессах репаративных гистогенезов относятся к числу дискуссионных и требуют дальнейших исследований.

Весьма значимым является разработка фундаментальных основ и практического решения вопросов детекции перемещения трансплантированных стволовых клеток в организме [80, 81].

Следует при этом отметить, что о роли и значимости трансплантированных стволовых клеток, о их дифференцировке и функциональной активности в организме реципиента судят преимущественно по косвенным результатам. Работ, посвящённых мониторингу перемещений и трансформаций стволовых клеток в организме реципиента пока ещё мало. Например, Тимин Г.В. и соавт., 2017; Юдинцева Н.М. и соавт., 2017 [80, 81] предложили новый подход для получения информации о биораспределении стволовых клеток после их системного введения в организм, основанный на методе регистрации намагниченных наночастиц. Для использования данного метода клетки должны быть помечены наночастицами, обладающими собственным магнитным моментом, такими как магнитные наночастицы магнетита. Используя этот метод для изучения тропизма мезенхимных стволовых клеток к опухоли мозга (на экспериментальной модели глиомы у крыс) [80], Тимин Г.В. и соавт. показали значительное различие в накоплении магнитного сигнала в опухоли и в здоровых участках мозга крыс через день после внутривенного введения мезенхимных стволовых клеток. При этом присутствие мезенхимных стволовых клеток в опухоли было подтверждено и гистологическими методами. Сходные результаты получили Н.М. Юдинцева и соавт. [81] – при использовании в качестве маркеров суперпарамагнитные наночастицы оксида железа проследили перемещение мезенхимных клеток костного мозга кролика, введённых в организм с целью восстановления повреждённых мочевого пузыря.

Имеется много работ, показывающих генетические и эпигенетические изменения стволовых клеток под воздействием различных факторов, в том числе и при культивировании стволовых клеток [64, 82–87]. Так, по данным Н.П. Бочкова и соавт. [82], доля аномальных клеток в некоторых культурах составляет 80–90%. Вероятность появления аномальных клеток может повышаться как при возникновении мутаций в культуре *de novo*, так и в результате позитивной селекции существующих в организме клеток, которые обладают более высокой скоростью размножения

в культуральных условиях. В этой связи исключительно важными являются вопросы обеспечения безопасности клеточной терапии путём цитогенетического контроля стволовых клеток, а также вопросы сравнительного анализа результатов использования стволовых клеток в разных НИИ и клиниках, в первую очередь вопросы стандартизации различных стволовых клеток человека (прежде всего эмбриональных стволовых клеток) в связи с перспективами их возможного использования в клинической (медицинской и фармацевтической) практике [1, 2, 5, 24, 82]. Необходима организация общенационального регистра пациентов, леченных стволовыми клетками [82].

Таким образом, на рубеже XX–XXI вв. современная медицина получила уникальные возможности, основанные на использовании регенеративного потенциала тканей и органов человека. Это стало основой для нового направления – регенеративной медицины, которая открывает обнадеживающие перспективы лечения больных с тяжёлыми и даже неизлечимыми в настоящее время заболеваниями. Целью регенеративной медицины является структурно-функциональное восстановление повреждённых тканей с помощью клеточных популяций, вводимых в организм отдельно или совместно с биокаркасами. Появление этой отрасли было предопределено в области эмбриологии и клеточной биологии, в частности – культивирование стволовых клеток и формирование из них тканеинженерных конструкций и экспериментальных искусственных органов [1, 2, 4].

В регенеративной медицине наиболее распространёнными являются препараты на основе клеток человека, которые в России получили название «биомедицинские клеточные продукты (БМКП)» (в трактовке Федерального закона № 183-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»). Данный закон принят Государственной Думой 8 июня 2016 г., одобрен Советом Федерации 15 июня 2016 г., подписан Президентом Российской Федерации 23 июня 2016 г. и вступил в силу с 1 января 2017 г. (часть 2 и пункт 2 части 5 статьи 35 вступили в силу с 1 января 2018 г.).

К настоящему времени успешно проведены доклинические испытания безопасности и эффективности БМКП на основе мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани для стимуляции ангиогенеза при ишемии нижних

конечностей стимуляции регенерации периферических нервов. БМКП на основе мезенхимальных стволовых клеток используются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Проводятся исследования иммуномодулирующих свойств БМКП. Вместе с тем надо подчеркнуть, что все работы, касающиеся использования различных стволовых клеток в терапевтических целях, находятся ещё только в начале пути (на доклинических стадиях), многие оптимистические выводы о позитивных терапевтических эффектах впоследствии не подтверждаются.

Несмотря на то что литература, посвящённая стволовым клеткам и разработанным на их основе клеточным технологиям, обширна, в настоящее время вопросам клеточных технологий на основе стволовых клеток в программе подготовки врачей уделяется недостаточно внимания. Целесообразно включить в программы подготовки врачей дисциплину, посвящённую современным вопросам клеточной биологии в аспекте корректирующих биотехнологий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Публикация статьи осуществлена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding source. This publication was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дыгай А.М., Семченко В.В., Лебедев И.Н., и др. Регенеративная биология и медицина. Кн. 3. Клеточные технологии в клинической медицине. Москва, Омск, Томск, Ханты-Мансийск: Омская областная типография, 2017. 774 с
2. Ерениев С.И., Степанов С.С., Дыгай А.М., и др. Регенеративная биология и медицина. Кн. 2. Клеточные технологии в терапии болезней нервной системы. Ред. Ярыгин К.Н., Семченко В.В., Ярыгин В.Н. Екатеринбург, Москва, Омск, Томск, Ханты-Мансийск: Омская областная типография, 2015. 360 с.
3. Зорин В.Л., Зорина А.И., Пулин А.А., Копнин П.Б., Ерёмин И.И. Перспективы использования клеток, обладающих миеогенным

потенциалом в лечении заболеваний скелетных мышц: обзор исследований. Ч. 1. Сателлитные клетки // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015. Т. 59, № 2. С. 88–98.

4. Никольский Н.Н., Габай И.А. Эмбриональные стволовые клетки человека. Проблемы и перспективы // Цитология. 2007. Т. 49, № 7. С. 529–537.

5. Семченко В.В., Ерениев С.И., Степанов С.С., и др. Регенеративная биология и медицина. Кн. 1. Генные технологии и клонирование. Омск, Москва, Томск: Омская областная типография. 2012. 296 с.

6. Стадников А.А., Шевлюк Н.Н. Стволовые клетки и репаративная регенерация в постнатальном онтогенезе млекопитающих // *Морфология*. 2006. Т. 130, № 6. С. 84–88.
7. Danisovic L., Oravcova L., Krajciová L., et al. Effect of longterm culture on the biological and morphological characteristics of human adipose tissue-derived stem cells // *J. Physiol. Pharmacol.* 2017. Vol. 68, № 1. P. 149–158.
8. Glenn J.D., Whartenby T.A. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy // *World J. Stem Cells*. 2014. Vol. 6, № 5. P. 526–539. doi: 10.4252/wjsc.v6.i5.526
9. Paniker M., Rao M. Stem cells and neurogenesis // *Stem cell biology*. New York: Cold Spring Harbor Lab. Press. 2001. P. 399–438.
10. Vogel H., Niewisch H., Mاتيoli G. Stochastic development of stem cells // *J. Theor. Biol.* 1969. Vol. 22, № 2. P. 249–270.
11. Воротеляк Е.А., Васильев А.В., Терских В.В. Проблема дефиниции стволовой клетки // *Цитология*. 2019. Т. 61, № 1. С. 3–15.
12. Terminologia Histologica. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов. Под редакцией чл.-корр. РАМН В.В.Банина и проф. В.Л.Быкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 272 с.
13. Terminologia Embryologica. Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов. Под редакцией акад. РАН Л.Л.Колесникова, проф. Н.Н.Шевлюка, проф. Л.М.Ерофеевой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 422 с.
14. Бородина А.В., Грюкова А.А., Шатрова А.Н., Бутова Е.Б., Никольский Н.Н., Дерябин П.И. Распространение преждевременного старения в популяции эндометриальных стволовых клеток человека // *Цитология*. 2017. Т. 59, № 11. С. 748.
15. Zhang Y., Lin X., Dai Y., et al. Endometrial stem cells repair injured endometrium and induce angiogenesis via akt and Erk pathways // *Reproduction*. 2016. Vol. 152, № 5. P. 389–402. doi: 10.1530/REP-16-0286
16. Демуря С.А., Коган Е.А., Пауков В.С. Морфология и молекулярные основы повреждения ниш стволовых клеток респираторного ациноса при идиопатических интерстициальных пневмониях // *Архив патологии*. 2014. Т. 76, № 6. С. 28–36. doi: 10.17116/patol201476628-36
17. Докшин П.М., Малашичева А.Б. Активация репаративных свойств стволовых клеток сердца при остром инфаркте миокарда // *Цитология*. 2017. Т. 59, № 11. С. 758–759.
18. Maruyama T., Masuda M., Ono M., Kajitani T., Yoshimura G. Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology // *Reproduction*. 2010. Vol. 140, № 1. P. 11–22. doi: 10.1530/REP-09-0438
19. Мнихович М.В. Морфологические и ультраструктурные особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации при раке молочной железы // *Вестник авиценны*. 2013. № 2. С. 39–45.
20. Hashimoto N., Phan S.H., Imaizumi K., et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010. Vol. 43, № 2. P. 161–172. doi: 10.1165/rcmb.2009-0031OC
21. Исаева В.В., Ахмадиева А.В., Александрова Я.Н., Шукалюк А.И. Морфофункциональная организация стволовых резервных клеток, обеспечивающих бесполое и половое размножение беспозвоночных животных // *Онтогенез*. 2009. Т. 40, № 2. С. 83–96.
22. Скавуляк А.Н., Крещенко Н.Д., Емаков А.Н. Регуляция суточной митотической активности стволовых клеток у планарий // *Цитология*. 2017. Т. 59, № 11. С. 788–789.
23. Peter R., Ladurner P., Rieger R.M. The role of stem cell strategies in coping with environmental stress and choosing between alternative reproductive modes: turbellaria rely on a single cell type to maintain individual life and propagate species // *Matine Ecol.* 2001. Vol. 22, № 1–2. P. 39–51.
24. Кожухарова И.В., Фридлянская И.И., Ковалёва З.В., и др. Новые линии эмбриональных стволовых клеток человека C612 и C910 // *Цитология*. 2009. Т. 51, № 7. С. 551–557.
25. Крылова Т.А., Кольцова А.М., Зенин В.В., и др. Характеристики и специфические особенности новых линий эмбриональных стволовых клеток человека // *Цитология*. 2009. Т. 51, № 7. С. 565–575.
26. Golos T.G., Glacoumopoulos M., Gartuwaile M.A. Embryonic stem cells as models of trophoblast differentiation: progress, opportunities and limitations // *Reproduction*. 2010. Vol. 140 № 1. P. 3–9. doi: 10.1530/REP-09-0544
27. Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S., et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts // *Science*. 1998. Vol. 282, № 5391. P. 1145–1147.
28. Baker E.C., Harrison N.J., Maltby E., et al. Adaptation of culture of human embryonic stem cells and ontogenesis in vivo // *Nature Biotechnology*. 2007. Vol. 25. № 2. P. 206–215. doi: 10.1038/nbt1285
29. Pfeffer P.L., Pearton D.J. Trophoblasts development // *Reproduction*. 2012. Vol. 143. № 3. P. 231–246. doi: 10.1530/REP-11-0374
30. Cohnheim J. Congenitales, quergestreiftes Muskelsarkom der Nieren // *Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie und fur klinische Medizin*. 1975. Bd. 65, № 1. S. 64–69.
31. Иванов А.А., Попова О.П., Кузнецова А.В., Данилова Т.И. Стволовые опухолевые клетки при раке молочной железы // *Архив патологии*. 2015. Т. 77, № 5. С. 64–67. doi: 10.17116/patol201577564-67
32. Москалёва Е.Ю., Жорова Е.С., Семочкина Ю.П., и др. Характеристика опухолей, развившихся у мышей после введения сингенных облучённых мезенхимных стволовых клеток костного мозга // *Цитология*. 2017. Т. 59, № 4. С. 271–278.
33. Hubbard S.A., Gargett C.E. A cancer stem cell origin for human endometrial carcinoma? // *Reproduction*. 2010. Vol. 140, № 1. P. 11–22. doi: 10.1530/REP-09-0411
34. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations // *Science*. 1976. Vol. 194, № 4260. P. 23–28. doi: 10.1126/science.959840
35. Perou S.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours // *Nature*. 2000. Vol. 406, № 6797. P. 747–752. doi: 10.1038/35021093
36. Yu B., Cu T., Zhang X., Yu X., Kong W. Sphere formation assay is not an effective method for cancer stem cell derivation and characterization from the Caco-2 colotectal cell line // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2014. № 9. P. 82–88. doi: 10.2174/1574888x09666131217114927
37. Борисов К.Е., Сакаева Д.Д. Стволовые клетки глиальных опухолей головного мозга // *Архив патологии*. 2013. Т. 75, № 2. С. 43–52.
38. Garson K., Vanderhyden B.C. Epithelial ovarian cancer stem cells: underlying complexity of a simple paradigm // *Reproduction*. 2015. Vol. 149, № 2. P. 59–70. doi: 10.1530/REP-14-0234
39. Дош Д., Харазова А.Д., Кофман А.В. Медленная пролиферация клеток злокачественных опухолей: признак стволовых клеток или реакция на неблагоприятные факторы // *Цитология*. 2017. Т. 59, № 7. С. 459–461.
40. Мингалеева Р.Н., Мифтахова Р.Р., Ризванов А.А. Стволовые опухолевые клетки: 20 лет позади // *Гены и клетки*. 2015. Т. 10, № 2. С. 11–15.

41. Boral D., Nie D. Cancer stem cells and niche microenvironments // *Front Biosci.* 2012. № 4. P. 2502–2514. doi: 10.2741/e561
42. Кузнецова Д.С., Проданец Н.Н., Родимова С.А., и др. Роль подсаженных МСК в регенерации костной ткани // *Морфология.* 2018. Т. 153, № 3. С. 156–157.
43. Тепляшин А.С., Коржилова С.В., Шарифуллина С.З., и др. Характеристика мезенхимных стволовых клеток человека, выделенных из костного мозга и жировой ткани // *Цитология.* 2005. Т. 47, № 2. С. 130–135.
44. Dominici M., Le Blanc V., Mueller I.I., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // *Cytotherapy.* 2006. Vol. 8, № 4. P. 315–317. doi:10.1080/14653240600855905
45. Introna M., Rambaldi A. Mesenchymal stromal cells for prevention and treatment of graft-versus-host disease: successus and hurdles // *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2015. Vol. 20, № 1. P. 72–78. doi: 10.1097/MOT.000000000000158
46. Jacono E., Brunori L., Pirrone A., et al. Isolation, characterization and differentiation of mesenchymal stem cells from amniotic fluid, umbilical cord blood and wharton's jelly in the horse // *Reproduction.* 2012. Vol. 143, № 4. P. 455–468. doi: 10.1530/REP-10-0408
47. Li N., Feugier P., Serrurier B., et al. Human mesenchymal stem cells improve ex vivo expansion of adult human CD34+ peripheral blood progenitor cells and decrease their allostimulatory capacity // *Exp. Hematol.* 2007. Vol. 35, № 3. P. 507–515. doi: 10.1016/j.exphem.2006.10.015
48. Rafei M., Birman E., Former K., Galipeau J. Allogeneic mesenchymal stem cells for transment of experimental autoimmune encephalomyelitis // *Mol. Ther.* 2009. Vol. 17, № 10. P. 1799–1803. doi: 10.1038/mt.2009.157
49. Ren G., Zhang L., Zhang X., et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concepted action of chemokines and nitric oxide // *Cell stem cell.* 2008. Vol. 2, № 2. P. 141–150. doi: 10.1016/j.stem.2007.11.014
50. Zuc P.A., Zhu M., Mizino H., et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // *Tissue Eng.* 2001. № 7. P. 211–218. doi: 10.1089/107632701300062859
51. Sims D.E. Diversity within pericytes // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000. Vol. 27, № 10. P. 842–846. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03343.x
52. Банин В.В. Роль перicyтов в гистогенезе // *Морфология.* 2014. Т. 145, № 3. С. 29.
53. Банин В.В. Мезенхима в организме взрослого // *Морфология.* 2018. Т. 153, № 3. С. 34.
54. Банин В.В., Арутюнян Г.А. Перicyты как полипотентный источник стволовых клеток взрослого // *Морфология.* 2019. Т. 155, № 2. С. 32–33.
55. Арутюнян Г.А. Мобилизация перicyтов при репаративном ангиогенезе // *Морфология.* 2018. Т. 153, № 3. С. 23–24.
56. Базитов А.А. Принципы определения и классификации тканей // *Арх. Анат.* 1982. Т. 82, № 6. С. 92–100.
57. Клишов А.А. Историко-гносеологический анализ понятия «ткань» // *Арх. анат.* 1982. Т. 83, № 7. С. 74–93.
58. Кочетов Н.Н. Диффероны, клеточные популяции и тканевой уровень в иерархии систем организма // *Арх. анат.* 1991. Т. 101, № 7. С. 88–92.
59. Михайлов В.П. Эволюционная гистология // Бирюков Д.А., Михайлов В.П. Эволюционно-морфологические и физиологические основы развития советской медицины. Л.: Медицина. Ленинградское отделение. 1967. С. 9–68.
60. Михайлов В.П. Генетическая система тканей и их иерархическая таксономия // *Тканевая биология.* Тарту: Тартуский гос. ун-т. 1980. С. 3–14.
61. Хлопин Н.Г. Морфофизиологические классификации и генетическая система тканевых структур // *Успехи соврем. биологии.* 1943. Т. 16, № 3. С. 267–294.
62. Шевлюк Н.Н., Стадников А.А. Представления о тканях. История и современность // *Морфология.* 2014. Т. 145, № 2. С. 74–78.
63. Шевлюк Н.Н., Стадников А.А. Взаимодействие про- и эукариот и проблемы биологии тканей // *Морфология.* 2015. Т. 148, № 5. С. 7–13.
64. Hosoyama T., Mc Givern J.V., Van Dyke J.M., Ebert A.D., Suzuki M. Derivation of myogenic progenitors directly from human pluripotent stem cells a sphere-based culture // *Stem Cells Transl. Med.* 2014. № 3. P. 564–574. doi: 10.5966/sctm.2013-0143
65. Маянская И.В., Гоганова А.Ю., Толкачёва Н.И., Ашкинази И.В., Маянский А.Н. Иммуносупрессивное действие мезенхимальных стволовых (стромальных) клеток // *Иммунология.* 2013. Т. 34, № 2. С. 122–128.
66. Петрова Е.С., Исаева С.М. Нейральные стволовые/прогениторные клетки стимулируют репаративные процесс в повреждённом нерве крысы // *Цитология.* 2017. Т. 59, № 11. С. 780–781.
67. Цебоева А.А., Бибаева Л.В., Ефимов К.Ф., Дзахова Г.А. Применение клеточных трансплантатов в лечении травмы спинного мозга в эксперименте // *Морфология.* 2018. Т. 153, № 3. С. 298–299.
68. Цыб А.Ф., Петров В.Н., Конопляникова А.Г., и др. Ингибирующее действие in vitro мезенхимальных стволовых клеток на зимозаниндуцируемую продукцию активных форм кислорода макрофагами // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2008. № 3. С. 171–177.
69. Molina E.R., Smith B.T., Shah S.A., Shin H., Mikos A.G. Immunomodulatory properties of stem cells and bioactive molecules for tissue engineering // *J. Control. Release.* 2015. Vol. 219, № 1. P. 107–118. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.08.038
70. Raffaghello L., Bianchi G., Bertolotto M., et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche // *Stem Cells.* 2008. Vol. 26, № 1. P. 151–162. doi: 10.1634/stemcells.2007-0416
71. Wang M., Yang Y., Yang D. Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro // *Immunology.* 2009. Vol. 126, № 2. P. 220–232. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02891.x
72. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г. Стволовая клетка. Новые подходы в терапии дегенеративных заболеваний // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2012. Т. 56, № 2. С. 3–3.
73. Мануилова Е.С., Гривенников И.А. Эмбриональные стволовые клетки. Достижения и перспективы // В кн. *Биология стволовых клеток и клеточные технологии.* Под ред. М.А.Пальцева. Т.1. Гл. 7. М.: ОАО «Изд-во «Медицина», Изд-во «Шико». 2009. С. 141–171.
74. Соколова И.Б., Полицев Д.Г. Эффективность применения мезенхимных стволовых клеток для улучшения микроциркуляции в коре головного мозга спонтанно гипертензивных крыс // *Цитология.* 2017. Т. 59, № 4. С. 279–284.
75. Чельшев Ю.А. Спинальный мозг: травматическое повреждение и терапевтические мишени. Актовая речь. 14 мая 2019 г. Казань: Казанский ГМУ, 2019. 28 с.
76. Ankrum J., Karp J.M. Mesenchymal stem cell therapy: two steps

forward, one step back // *Trends Mol. Med.* 2010. Vol. 16, № 5. P. 203–209. doi: 10.1016/j.molmed.2010.02.005

77. Sensebe L., Krampfer M., Schrezenmeier H., Bourin P., Gior-dano R. Mesenchymal stem cells for clinical application // *Vox Sang.* 2010. Vol. 98, № 1. P. 93–107. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01227.x

78. Sharma R.R., Pollock K., Hubel A., McKenna D. Mesenchymal stem or stromal cells: a review of clinical applications and manufacturing practices // *Transfusion.* 2014. Vol. 54, № 5. P. 1418–1437.

79. Sivanathan K.M., Gronthos S., Rojas-Canales D., Thierry B., Coates P.T. Interferon-gamma modification of mesenchymal stem cells: implications of autologous and allogeneic mesenchymal stem cell therapy in allotransplantation // *Stem Cell Rev.* 2014. Vol. 10, № 3. P. 351–375. doi: 10.1007/s12015-014-9495-2

80. Тимин Г.В., Рыжов В.А., Николаев Б.П., и др. Разработка нового метода детектирования системно вводимых стволовых клеток в организме // *Цитология.* 2017. Т. 59, № 11. С. 796–797.

81. Юдинцева Н.М., Нащекина Ю.А., Боголюбова И.О., и др.. Оценка влияния наночастиц на свойства мезенхимных клеток костного мозга в условиях *in vitro* и их визуализация в условиях *in vitro* и *in vivo* // *Гены и клетки.* 2017. Т. 12, № 3. С. 275.

82. Бочков Н.П., Воронина Е.С., Катосова Л.Д., и др. Генетическая безопасность клеточной терапии // *Вестник Российской АМН.* 2011. № 9. С. 5–10.

REFERENCES

- Dygaj AM, Semchenko VV, Lebedev IN, et al. Regenerative biology and medicine. Kn. 3. Kletochnye tekhnologii v klinicheskoy medicine. Moskva, Omsk, Tomsk, Hanty-Mansijsk: Omskaya oblastnaya tipografiya, 2017. 774 p. (In Russ).
- Ereniev SI, Stepanov SS, Dygaj AM, et al. Regenerative biology and medicine. Kn. 2. Kletochnye tekhnologii v terapii boleznej nervnoj sistemy. Red. Yarygin KN, Semchenko VV, Yarygin VN. Ekaterinburg, Moskva, Omsk, Tomsk, Hanty-Mansijsk: Omskaya oblastnaya tipografiya, 2015. 360 p. (In Russ).
- Zorin VL, Zorina AI, Pulin AA, et al. Prospects for the use of cells with mutagenic potential in the treatment of skeletal muscle diseases: review of studies. Part 1. Satellite cells. *Patologicheskaja fiziologija i eksperimentalnaja terapija.* 2015;59(2):88–98. (In Russ).
- Nikolskiy NN, Gabay IA. Human embryonic stem cells. Challenges and prospects. *Tsitologija.* 2007;49(7):529–537. (In Russ).
- Semchenko VV, Ereniev SI, Stepanov SS, et al. Regenerative biology and medicine. Kn. 1. Gennye tekhnologii i klonirovanie. Omsk, Moskva, Tomsk: Omskaya oblastnaya tipografiya. 2012. 296 p. (In Russ).
- Stadnikov AA, Shevliuk NN. Stem cells and reparative regeneration in mammalian postnatal ontogenesis. *Morfologija.* 2006;130(6):84–88. (In Russ).
- Danisovic L, Oravcova L, Krajcova L, et al. Effect of longterm culture on the biological and morphological characteristics of human adipose tissue-derived stem cells. *J. Physiol. Pharmacol.* 2017;68(1):149–158.
- Glenn JD, Whartenby TA. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J. Stem Cells.* 2014;6(5):526–539. doi: 10.4252/wjsc.v6.i5.526
- Paniker M, Rao M. Stem cells and neurogenesis. *Stem cell biology.* New York: Cold Spring Harbor Lab. Press. 2001;399–438.
- Vogel H, Niewisch H, Matioli G. Stochastic development of stem cells. *J. Theor. Biol.* 1969;22(2):249–270.
- Mixeeva N.F., Butylin P.A., Zariцкий A.Yu., Popov B.B. Снижение пролиферативной активности мезенхимных стволовых клеток человека в ходе долгосрочного культивирования не сопряжено с изменением их миграционных свойств // *Цитология.* 2017. Т. 59, № 12. С. 836–845.
- Петинати Н.А., Капранов Н.М., Бигильдеев А.Е., и др. Изменение свойств мультипотентных мезенхимных стромальных клеток под действием интерферон-гамма // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017. Т. 163, № 2. С. 194–199.
- Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б. Секреторный фенотип мезенхимных стромальных клеток при репликативном старении и в условиях стресса // *Цитология.* 2017. Т. 59, № 11. С. 783–784.
- Савченкова И.П., Савченкова Е.А., Гулюкин М.И. Изменение мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, выделенных из подкожно-жировой ткани человека, в результате длительного культивирования // *Цитология.* 2017. Т. 59, № 5. С. 307–314.
- Van Zant G., Holland B.P., Eldridge P.W., Chen J.J. Genotype-restricted growth and aging pattern in hematopoietic stem cell population of allophenic mice // *J. Exp. Med.* 1990. Vol. 17, № 5. P. 1547–1566. doi: 10.1084/jem.171.5.1547
- Vorotelyak EA, Vasil'ev AV, Terskih VV. The problem of the definition of stem cell. *Tsitologija.* 2019;61(1):3–15. (In Russ).
- Terminologia Histologica. International terms on human Cytology and histology with an official list of Russian equivalents. Edited by CHL.-Corr. RAMS VV Banin, and Professor VL Bykov. M.: GEOTAR-Media. 2009. 272 p. (In Russ).
- Terminologia Embryologica. International terms on human embryology with the official list of Russian equivalents. Edited by Acad. RAS LL Kolesnikov, Professor NN Chauluka, Professor LM Erofeeva. M.: GEOTAR-Media. 2014. 422 p. (In Russ).
- Borodina AV, Gryukova AA, Shatrova AN, et al. The spread of premature aging in human endometrial stem cell populations. *Tsitologija.* 2017;59(11):748. (In Russ).
- Zhang Y, Lin X, Dai Y, et al. Endometrial stem cells repair injured endometrium and induce angiogenesis via akt and Erk pathways. *Reproduction.* 2016;152(5):389–402. doi: 10.1530/REP-16-0286
- Demura SA, Kogan EA, Paukov VS. Morphology and molecular basis of respiratory acinus stem cell niche damage in idiopathic interstitial pneumonia. *Arkhiv patologii.* 2014;76(6):28–36. (In Russ). doi: 10.17116/patol201476628-36
- Dokshin PM, Malashicheva AB. The activation of the reparative properties of stem cells of the heart in acute myocardial infarction. *Tsitologija.* 2017;59(11):758–759. (In Russ).
- Maruyama T, Masuda M, Ono M, Kajitani T, Yoshimura G. Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology. *Reproduction.* 2010;140(1):11–22. doi: 10.1530/REP-09-0438
- Mnihovich MV. Morphological and ultrastructural features of epithelial-mesenchymal transformation in breast cancer. *Vestnik Avicenny.* 2013;2:39–45. (In Russ).
- Hashimoto N, Phan SH, Imaizumi K, et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010;43(2):161–172. doi: 10.1165/rcmb.2009-00310C

21. Isayeva VV, Akhmediyeva AV, Aleksandrova YaN, Shukalyuk AI. Morphofunctional organization of stem reserve cells providing asexual and sexual reproduction of invertebrates. *Ontogenez*. 2009;40(2):83–96. (In Russ).
22. Skavuliak AN, Kreshchenko ND, Emakov AN. Regulation of daily mitotic activity of stem cells in planaria. *Tsitologiya*. 2017;59(11):788–789. (In Russ).
23. Peter R, Ladurner P, Rieger RM. The role of stem cell strategies in coping with environmental stress and choosing between alternative reproductive modes: turbellaria rely on a single cell type to maintain individual life and propagate species. *Matine Ecol*. 2001;22(1–2):39–51.
24. Kozhukharova IV, Fridlyanskaya II, Kovaleva ZV, et al. New human embryonic stem cell lines C612 and C910. *Tsitologiya*. 2009;51(7):551–557. (In Russ).
25. Krylova TA, Koltsova AM, Zenin VV, et al. Characteristics and specific features of new lines of human embryonic stem cells. *Tsitologiya*. 2009;(7):565–575. (In Russ).
26. Golos TG, Glacoumopoulos M, Gartuwaile MA. Embryonic stem cells as models of trophoblast differentiation: progress, opportunities and limitations. *Reproduction*. 2010;140(1):3–9. doi: 10.1530/REP-09-0544
27. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145–1147.
28. Baker EC, Harrison NJ, Maltby E, et al. Adaptation of culture of human embryonic stem cells and ontogenesis in vivo. *Nature Biotechnology*. 2007;25(2):206–215. doi: 10.1038/nbt1285
29. Pfeffer PL, Pearton DJ. Trophoblasts development. *Reproduction*. 2012;143(3):231–246. doi: 10.1530/REP-11-0374
30. Cohnheim J. Congenitales, quergestreiftes Muskelsarkom der Nieren. *Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie und fur klinische Medicin*. 1975. Bd. 65;1:64–69.
31. Ivanov AA, Popova OP, Kuznetsova AV, Danilova TI. Stem tumor cells in breast cancer. *Arkhiv patologii*. 2015;77(5):64–67. (In Russ). doi: 10.17116/patol201577564-67
32. Moskaleva EYu, Zhorova ES, Semochkina YuP, et al. Characteristics of tumors that developed in mice after the introduction of syngenic irradiated bone marrow mesenchymal stem cells. *Tsitologiya*. 2017;59(4):271–278. (In Russ).
33. Hubbard SA, Gargett CE. A cancer stem cell origin for human endometrial carcinoma? *Reproduction*. 2010;140(1):11–22. doi: 10.1530/REP-09-0411
34. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1976;194(4260):23–28. doi: 10.1126/science.959840
35. Perou SM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–752. doi: 10.1038/35021093
36. Yu B, Cu T, Zhang X, Yu X, Kong W. Sphere formation assay is not an effective method for cancer stem cell derivation and characterization from the Caco-2 colonic cell line. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2014(9):82–88. doi: 10.2174/1574888x09666131217114927
37. Borisov KE, Sakayeva DD. Stem cells of glial brain tumors. *Arkhiv patologii*. 2013;75(2):43–52. (In Russ).
38. Garson K, Vanderhyden BC. Epithelial ovarian cancer stem cells: underlying complexity of a simple paradigm. *Reproduction*. 2015;149(2):59–70. doi: 10.1530/REP-14-0234
39. Dosh D, Kharazova AD, Kofman AV. Slow proliferation of malignant tumor cells: a sign of stem cells or a reaction to adverse factors. *Tsitologiya*. 2017;59(7):459–461. (In Russ).
40. Mingaleeva RN, Miftahova RR, Rizvanov AA. Stem tumor cells: 20 years behind. *Geny i kletki*. 2015;10(2):11–15. (In Russ).
41. Boral D, Nie D. Cancer stem cells and niche microenvironments. *Front Biosci*. 2012;4:2502–2514. doi: 10.2741/e561
42. Kuznetsova DS, Prodanets NN, Rodimova SA, et al. The role of transplanted MSCS in bone regeneration. *Morfologiya*. 2018;153(3):156–157. (In Russ).
43. Teplishin AS, Korzhikova SV, Sharifullina SZ, et al. Characteristics of human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and adipose tissue. *Tsitologiya*. 47(2):130–135. (In Russ).
44. Dominici M, Le Blanc V, Mueller II, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317. doi:10.1080/14653240600855905
45. Introna M, Rambaldi A. Mesenchymal stromal cells for prevention and treatment of graft-versus-host disease: successus and hurdles. *Curr. Opin. Organ Transplant*. 2015;20(1):72–78. doi: 10.1097/MOT.000000000000158
46. Jacono E, Brunori L, Pirrone A, et al. Isolation, characterization and differentiation of mesenchymal stem cells from amniotic fluid, umbilical cord blood and wharton's jelly in the horse. *Reproduction*. 2012;143(4):455–468. doi: 10.1530/REP-10-0408
47. Li N, Feugier P, Serrurier B, et al. Human mesenchymal stem cells improve ex vivo expansion of adult human CD34+ peripheral blood progenitor cells and decrease their allostimulatory capacity. *Exp. Hematol*. 2007;35(3):507–515. doi: 10.1016/j.exphem.2006.10.015
48. Rafei M, Birman E, Former K, Galipeau J. Allogeneic mesenchymal stem cells for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol. Ther.* 2009;17(10):1799–1803. doi: 10.1038/mt.2009.157
49. Ren G, Zhang L, Zhang X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell stem cell*. 2008;2(2):141–150. doi: 10.1016/j.stem.2007.11.014
50. Zuc PA, Zhu M, Mizino H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7:211–218. doi: 10.1089/107632701300062859
51. Sims DE. Diversity within pericytes. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000;27(10):842–846. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03343.x
52. Banin VV. The role of pericytes in histogenesis. *Morfologiya*. 2014;145(3):29. (In Russ).
53. Banin VV. The mesenchyme in the adult organism. *Morfologiya*. 2018;153(3):34. (In Russ).
54. Banin VV, Arutyunyan GA. Pericytes as a polypotent source of adult stem cells. *Morfologiya*. 2019;155(2):32–33. (In Russ).
55. Arutyunyan GA. Mobilization of pericytes in reparative angiogenesis. *Morfologiya*. 2018;153(3):23–24. (In Russ).
56. Bazitov AA. The principles of definition and classification of tissues. *Arkh. Anat.* 1982;82(6):92–100. (In Russ).
57. Klishov AA. Historical and epistemological analysis of the concept of «tissue». *Arkh. Anat.* 1982;83(7):74–93. (In Russ).
58. Kochetov NN. Differeny, cell population and tissue level in the hierarchy of the body systems. *Arkh. anat.* 1991;101(7):88–92. (In Russ).

59. Mikhaylov VP. Evolutionary histology. Biryukov DA, Mikhaylov VP. Evolutionary-morphological and physiological bases of development of the Soviet medicine. L.: Medicina. Leningradskoe otdelenie. 1967;9–68. (In Russ).
60. Mikhaylov VP. Genetic system of tissues and their hierarchical taxonomy. *Tkanevaia biologiya*. Tartu: Tartuskii gos. un-t. 1980;3–14. (In Russ).
61. Khlopin NG. Morphophysiological classification and genetic system of tissue structures. *Uspekhi sovrem. Biologii*. 1943;16(3):267–294. (In Russ).
62. Shevliuk NN, Stadnikov AA. The concept of tissues. History and present. *Morfologiya*. 2014;145(2):74–78. (In Russ).
63. Shevliuk NN., Stadnikov AA. Interaction of Pro-and eukaryotes and tissue biology problems. *Morfologiya*. 2015;148(5):7–13. (In Russ).
64. Hosoyama T, Mc Givern JV, Van Dyke JM, Ebert AD, Suzuki M. Derivation of myogenic progenitors directly from human pluripotent stem cells a sphere-based culture. *Stem Cells Transl. Med*. 2014(3):564–574. doi: 10.5966/sctm.2013-0143
65. Mayanskaya IV, Goganova AYU, Tolkacheva NI, et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem (stromal) cells. *Immunologiya*. 2013;34(2):122–128. (In Russ).
66. Petrova ES, Isaeva SM. Neural stem / progenitor cells stimulate reparative processes in damaged rat nerve. *Tsitologiya*. 2017;59(11):780–781. (In Russ).
67. Tceboeva AA, Bibaeva LV, Efimov KF, Dzakhova GA. The use of cell transplants in the treatment of spinal cord injury in the experiment. *Morfologiya*. 2018;153(3):298–299. (In Russ).
68. Tcyb AF, Petrov VN, Konopliannikova AG, et al. Inhibitory effect in vitro of mesenchymal stem cells on simonandgarfunkel production of reactive oxygen species by macrophages. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*. 2008;3:171–177. (In Russ).
69. Molina ER, Smith BT, Shah SA, Shin H, Mikos AG. Immunomodulatory properties of stem cells and bioactive molecules for tissue engineering. *J. Control. Release*. 2015;219(1):107–118. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.08.038
70. Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. *Stem Cells*. 2008;26(1):151–162. doi: 10.1634/stemcells.2007-0416
71. Wang M, Yang Y, Yang D. Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Immunology*. 2009;126(2):220–232. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02891.x
72. Dygay AM, Skurikhin EG. Stem cell. New approaches in the treatment of degenerative diseases. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2012;56(2):3–13. (In Russ).
73. Manuilova ES, Grivennikov IA. Embryonic stem cell. Achievements and prospects. V kn. *Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii*. Pod red. MA Pal'ceva. Vol.1. Gl. 7. M.: OAO «Izd-vo «Medicina», Izd-vo «SHiko». 2009. (In Russ).
74. Sokolova IB, Polyntcev DG. Efficacy of mesenchymal stem cells in improving microcirculation in the cerebral cortex of spontaneously hypertensive rats. *Tsitologiya*. 2017;59(4):279–284. (In Russ).
75. Chelyshev YuA. Spinal cord: traumatic injury and therapeutic targets. Assembly speech. 14 maya 2019 g. Kazan': Kazanskij GMU, 2019. 28 p. (In Russ).
76. Ankrum J, Karp JM. Mesenchymal stem cell therapy: two steps forward, one step back. *Trends Mol. Med*. 2010;16(5):203–209. doi: 10.1016/j.molmed.2010.02.005
77. Sensebe L, Krampera M, Schrezenmeier H, Bourin P, Giordano R. Mesenchymal stem cells for clinical application. *Vox Sang*. 2010;98(1):93–107. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01227.x
78. Sharma RR, Pollock K, Hubel A, McKenna D. Mesenchymal stem or stromal cells: a review of clinical applications and manufacturing practices. *Transfusion*. 2014;54(5):1418–1437. doi: 10.1111/trf.12421
79. Sivanathan KM, Gronthos S, Rojas-Canales D, Thierry B, Coates PT. Interferon-gamma modification of mesenchymal stem cells: implications of autologous and allogeneic mesenchymal stem cell therapy in allotransplantation. *Stem Cell Rev*. 2014;10(3):351–375. doi: 10.1007/s12015-014-9495-2
80. Timin GV, Ryzhov VA, Nikolaev B, Shevtcov M.A, Tolkunova EM. Development of a new method of detection of systemically administered stem cells in the body. *Tsitologiya*. 2017;59(11):796–797. (In Russ).
81. Yudincaeva NM, Nashchekina YuA, Bogolyubova IO, et al. Assessment of the effect of nanoparticles on the properties of bone marrow mesenchymal cells in vitro and their visualization in vitro and in vivo. *Geny i kletki*. 2017;12(3):275. (In Russ).
82. Bochkov NP, Voronina ES, Katosova LD, et al. Genetic safety of cell therapy. *Vestnik Rossijskoj AMN*. 2011;9:5–10. (In Russ).
83. Mikheyeva NF, Butylin PA, Zaritskiy AYU, Popov BV. The decrease in proliferative activity of human mesenchymal stem cells during long-term cultivation is not associated with changes in their migration properties. *Tsitologiya*. 2017;59(12):836–845. (In Russ).
84. Petinati NA, Kapranov NM, Bigildeev AE, et al. Changes in the properties of multipotent mesenchymal stromal cells under the action of interferon-gamma. *Biulleten eksperimentalnoi biologii i meditsiny*. 2017;163(2):194–199. (In Russ).
85. Ratushnyi Alu, Buravkova LB Secretory phenotype of mesenchymal stromal cells in replicative aging and under stress. *Tsitologiya*. 2017;59(11):783–784. (In Russ).
86. Savchenkova IP, Savchenkova EA, Guliukin MI. Changes in multipotent mesenchymal stromal cells isolated from human subcutaneous fat tissue as a result of long-term cultivation. *Tsitologiya*. 2017;59(5):307–314. (In Russ).
87. Van Zant G, Holland BP, Eldridge PW, Chen JJ. Genotype-restricted growth and aging pattern in hematopoietic stem cell population of allophenic mice. *J. Exp. Med*. 1990;17(5):1547–1566. doi: 10.1084/jem.171.5.1547

ОБ АВТОРАХ:

***Шевлюк Николай Николаевич**, профессор;
адрес: 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9299-0571>;
eLibrary SPIN: 6952-0466;
e-mail: k_histology@orgma.ru

Стадников Александр Абрамович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6786-5074>;
eLibrary SPIN: 7678-7721;
e-mail: k_histology@orgma.ru

Умбетов Туракбай Жетенович, профессор;
eLibrary SPIN: 4003-7538;
e-mail: Egemberdieva17@mail.ru

AUTHORS INFO:

***Nikolai N. Shevlyuk**, MD, Professor;
address: 460000, Russia, Orenburg, st. Soviet, 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9299-0571>;
eLibrary SPIN: 6952-0466;
e-mail: k_histology@orgma.ru

Alexander A. Stadnikov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6786-5074>;
eLibrary SPIN: 7678-7721;
e-mail: k_histology@orgma.ru

Turakbai Zh. Umbetov, MD, Professor;
eLibrary SPIN: 4003-7538;
e-mail: Egemberdieva17@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-151-159>

Гистоморфологические изменения тканей кисты Бейкера в зависимости от длительности однонаправленного теплового воздействия

С.А. Чернядьев¹, О.В. Киршина, Н.Ю. Коробова¹, А.В. Жилияков², Н.И. Сивкова³,
С.Ю. Медведева⁴, Г.А. Мороз¹

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация;

²«НОТАМЕД», Екатеринбург, Российская Федерация;

³Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Российская Федерация;

⁴Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Выявить и описать микро- и ультраструктурные термоиндуцированные изменения стенки кисты Бейкера в зависимости от продолжительности однонаправленного равномерного нагрева при 70 °С.

Материалы и методы. Из 15 кист Бейкера, иссечённых во время операции, было взято по одному полнослойному фрагменту, каждый из которых был разделён на 4 части. Одна из них являлась контрольным образцом, а оставшиеся 3 фрагмента размещали синовиальной оболочкой вниз на термостойке, нагретом до 70 °С, с экспозицией 60, 120 и 180 с. Гистоморфологическое исследование образцов осуществляли при помощи светооптического и электронного микроскопов.

Результаты. Определены 2 слоя стенки кисты Бейкера: внутренний (синовиальный) и наружный (фиброзный). В образцах с периодом теплового воздействия 60 с не отмечено повреждений даже синовиального слоя. В тканях кисты после 120 с термовоздействия обнаружены признаки термического повреждения клеток синовиального слоя и подлежащих коллагеновых волокон фиброзного слоя. При продолжительности нагрева до 180 с гистоморфологическое исследование обнаружило признаки повреждения, достигающие до середины фиброзного слоя, а на электронно-микроскопическом уровне определялись признаки глубокой дезорганизации коллагеновых волокон стенки кисты.

Обсуждение. При световой микроскопии неповреждённых участков стенки кисты выделяли 2 слоя (синовиальный и фиброзный) различной плотности с проходящими сквозь них кровеносными сосудами. Эксперимент позволяет предположить, что для достижения клинически значимого результата термотерапии кисты Бейкера необходимо распространение зоны необратимой коагуляции за середину фиброзного слоя стенки кисты. Это в свою очередь гарантирует повреждение капиллярной сети, обеспечивающей трофику и пролиферацию синовиоцитов. Выдвинутая гипотеза соответствует парадигме аналогичных исследований коагуляции кист иных локализаций.

Заключение. Полученные результаты светооптического и электронно-микроскопического исследования фрагментов стенки кисты Бейкера свидетельствуют о прямой зависимости глубины термической коагуляции от продолжительности нагрева.

Ключевые слова: экспериментальная модель *ex vivo*; термотерапия кисты Бейкера; гистологические изменения тканей.

Как цитировать:

Чернядьев С.А., Киршина О.В., Коробова Н.Ю., Жилияков А.В., Сивкова Н.И., Медведева С.Ю., Мороз Г.А. Гистоморфологические изменения тканей кисты Бейкера в зависимости от длительности однонаправленного теплового воздействия // Морфология. 2020. Т. 158. №6. С. 151–159.

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-151-159>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-151-159>

Histomorphological changes in baker's cyst tissues associated with the duration of one-directional thermal exposure

Sergey A. Chernyadyev¹, Olga V. Kirshina¹, Natalya Yu. Korobova¹, Andrey V. Zhilyakov², Nadezhda I. Sivkova³, Svetlana Yu. Medvedeva⁴, Gleb A. Moroz¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

²"NOTAMED" Yekaterinburg, Russian Federation;

³Ural Federal University, Yekaterinburg, Russian Federation;

⁴Immunology and physiology of the Ural branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: To identify and describe micro- and ultrastructural thermally induced changes in Baker's cyst wall associated with the duration of unidirectional uniform heating at 70°C.

MATERIALS AND METHODS: We took one full-thickness fragment from each of the 15 Baker's cysts excised during the operation and divided each fragment into four parts: one was used as a control sample, and the remaining three fragments were placed with the synovial membrane on a thermostat heated to 70°C, with exposure times of 60, 120, and 180 seconds. We used light-optical and electron microscopes for the histomorphological examination of the samples.

RESULTS: Two layers of Baker's cyst wall were identified: inner (synovial) and outer (fibrous). In samples exposed to heat for 60 seconds, the synovial layer was undamaged. In samples exposed to heat for 120 seconds, thermal damage to the cells of the synovial layer and underlying collagen fibers of the fibrous layer was evident. With a heating duration of up to 180 seconds, histomorphological examination revealed signs of damage reaching the middle of the fibrous layer, and signs of deep disorganization of the collagen fibers of the cyst wall were determined at the electron-microscopic level.

DISCUSSION: Using light microscopy of intact sections of the cyst wall, we, like other researchers, identified two layers (synovial and fibrous) of different densities, with blood vessels passing through them. The performed experiment suggests that a clinically significant result using Baker's cyst thermotherapy is achieved when spreading the zone of irreversible coagulation beyond the middle of the fibrous layer of the cyst wall. This, in turn, guarantees damage to the capillary network that provides trophism and proliferation of synoviocytes. The proposed hypothesis corresponds to the paradigm of similar studies on the coagulation of cysts of other localizations.

CONCLUSION: The obtained results of the light-optical and electron-microscopic examination of Baker's cyst wall fragments indicate direct dependence of the depth of thermal coagulation on the duration of heating.

Keywords: ex-vivo experimental model; Baker's cyst thermotherapy; histological tissue changes.

To cite this article:

Chernyadyev SA, Kirshina OV, Korobova NYu, Zhilyakov AV, Sivkova NI, Medvedeva SYu, Moroz GA. Histomorphological changes in Baker's cyst tissues depending on the duration of one-directional thermal exposure. *Morphology*. 2020;158(6):151–159.

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-151-159>

Подколенные кисты являются часто встречающимися доброкачественными полостными новообразованиями периартикулярных мягких тканей [1]. W. Baker в 1877 г. впервые подробно описал их, в связи с чем в литературе они известны как кисты Бейкера. Это патологическое образование формируется при хроническом воспалении икроножно-полуперепончатой бурсы, расположенной в медиальной части подколенной ямки, с последующим её расширением.

Для малоинвазивного лечения кист Бейкера разработана технология интерстициальной лазерной облитерации, цель которой – фотодеструкция синовиальной оболочки. Главным фактором, определяющим глубину и степень фотокоагуляции стенки кисты, является длительность её контакта с излучающим световодом [2].

Однако нужно отметить такие недостатки метода, как ограничение объёма кист (10 мм^3), пригодных для облитерации, и малопредсказуемость распределения фотоиндуцированных тепловых полей в биологических тканях [3]. В то же время наблюдения А.И. Неворотина (2000) свидетельствуют, что длительное прямое лазерное облучение биологических тканей приводит к изменению их свойств, увеличению резистентности к лизосомальным гидролазам, уменьшению количества тромбоцитарных факторов роста, что затягивает процесс заживления [4].

С целью минимизации отрицательных эффектов лазерного излучения и увеличения возможностей метода ряд авторов предложили использовать частично сохранённое содержимое кисты или введённые извне водные растворы местных анестетиков. Водная среда обладает высокой теплоёмкостью и возможностью равномерного распределения тепла за счёт конвекции [5], а также ограничивает неконтролируемую фотодеструкцию биологических тканей прямым лазерным излучением [6]. Для опосредованной термотерапии оптимально применение лазерного излучения длиной $1,47\text{--}1,54 \text{ мкм}$, поскольку оно наиболее полно поглощается водной средой [7].

Очевидно, что клинический результат такого теплового воздействия во многом зависит не только от изменения температуры в процессе нагрева, но и от типа коагулируемой биоткани, её структуры и строения. В литературе обнаружено достаточное количество работ, описывающих гистоморфологическое строение кисты Бейкера, но сведения, предоставленные в них, носят преимущественно описательный характер и сообщают о многослойном строении стенки кисты и типе её кровоснабжения [8, 9].

Значительный интерес представляют работы по изучению коагуляционного эффекта прямого интерстициального лазерного облучения на различные биологические ткани [10, 11]. Но исследования, отражающие изменения тканей кисты Бейкера под воздействием светового облучения или теплового воздействия, ранее не проводились. В этой связи принято решение провести экспериментальное описательное исследование гистоморфологических термоиндуцированных модификаций стенки кисты.

Цель. Выявить и описать микро- и ультраструктурные термоиндуцированные изменения стенки кисты Бейкера в зависимости от продолжительности однонаправленного равномерного нагрева при $70 \text{ }^\circ\text{C}$.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерием включения в исследование явилась выявленная методом ультразвуковой диагностики многокамерная подколенная киста, сообщающаяся с полостью сустава объёмом не менее 10 см^3 .

Основные причины исключения:

- однокамерное строение кисты,
- её незначительный объём (менее 10 см^3),
- отказ больного от участия в исследовании.

Эксперимент изначально планировался как пилотный и имел своей целью лишь предварительное описание структурных изменений тканей кисты Бейкера при термокоагуляции. В связи с этим контрольная группа дизайном исследования не предусмотрена, а статистическая обработка материала не проводилась.

При выполнении данного экспериментального исследования неукоснительно соблюдалась Хельсинкская декларация 1975 г. и её пересмотренный вариант 2013 г. [12]. Все пациенты подписали информированное согласие на оперативное лечение и участие в исследовательской работе, суть которой была доведена в понятной для них форме. Формат работы одобрен решением Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 апреля 2014 г. № 4.

Работа выполнена на операционном материале, полученном от 15 больных, находившихся на лечении в ортопедическом отделении ГТБ № 36 г. Екатеринбурга. При работе с секционным материалом были учтены все требования Федерального закона от 12.01.1996 № 8-ФЗ (ред. от 03.07.2016, с изм. от 19.12.2016) «О погребении и похоронном деле» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017) (ст. 5), а также Приказом МЗ РФ №179н 24.03.2016 «О порядке проведения патолого-анатомических исследований».

Интактные образцы биотканей, полученные в ходе плановых операций по поводу удаления кисты Бейкера, сразу же после иссечения обкладывали стерильными хлопчатобумажными салфетками, пропитанными физиологическим раствором. В течение первого ч из каждой кисты было взято по 4 полнослойных участка её стенки, один из которых (контрольный) погружали в 10% раствор нейтрального формалина, а оставшиеся 3 фрагмента (экспериментальные) использовали для исследования.

Контактное тепловое воздействие осуществляли с помощью специально сконструированного термостоллика, рабочая поверхность которого равномерно нагревалась до $70 \text{ }^\circ\text{C}$. Выбор этого уровня обусловлен тем, что именно с него начинается необратимая коагуляция коллагена,

составляющего основную массу стенки кисты Бейкера [13]. Температура поддерживалась на постоянном уровне при помощи термостата. Эффект пригорания и неравномерность прилегания биоткани к столику устранялись путём нанесения на его рабочую поверхность тонкого слоя силиконового масла.

Для формирования термоиндуцированных структурных изменений все 3 экспериментальных фрагмента стенки кисты Бейкера поочередно и однократно помещали на описанный выше термостол. С целью изучения развития процессов термоиндуцированной коагуляции продолжительность контакта с нагревателем каждого фрагмента различалась, составляя по 60, 120 и 180 с в отдельной серии эксперимента. Сразу же по завершении запланированного термовоздействия все фрагменты стенки кисты погружали по одному в отдельные флаконы с 10% раствором нейтрального формалина и направляли в гистологическую лабораторию для дальнейшего гистологического анализа.

Для рутинного светооптического гистологического исследования из всех образцов изготавливали по 3–4 микроскопических среза толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическую идентификацию соединительной ткани проводили посредством окраски препарата по Ван Гизону. После окрашивания микропрепараты исследовали под световым микроскопом Leica DM 2500 (Leica Microsystems, Germany) с возможностью вывода изображения на монитор компьютера.

Влияние процессов термокоагуляции на ультраструктурное строение стенки кисты Бейкера оценивали при помощи электронной микроскопии образцов. Для чего из каждого контрольного и экспериментального фрагмента тканей острым скальпелем отсекали кусочек внутренней выстилки кисты размером 1,0×1,0 мм. Материал фиксировали в 2% параформальдегиде и 2,5% глутаральдегиде на какодилатном буфере (по Карновскому) с 5% сахарозой, затем дофиксировали в 2% тетраоксиде осмия, контрастировали ацетатом урана «в блоке» и заливали в смолу Epon 812 (Sigma-Aldrich, USA).

Ускоренную проводку материала выполняли под действием микроволнового излучения с применением аппарата HISTOS REM RAPID MICROWAVE HISTOPROCESSOR (MILESTONE MEDICAL, USA) при температуре 37° и частоте 50 Hz. Блоки резали на ультрамикротоме PowerTome PT FL (RMC Boeckeler, Germany). Полутонкие срезы толщиной 900 нм с эпоксидных блоков окрашивали толлуидиновым синим с добавлением 1% буры. Ультратонкие срезы толщиной 60 нм контрастировали по методу Рейнольдса уранилацетатом и цитратом свинца.

После такой специальной обработки препарата его сетки изучали в сканирующем электронном микроскопе AURIGA FIB-SEM workstation с STEM детектором в диапазоне увеличения 1200–50000 («Carl Zeiss & MT», Germany), согласно методике, описанной авторами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистоморфологическом исследовании было выявлено, что стенка кисты Бейкера устроена аналогично икроножно-полуперепончатой бурсе, при этом имелись признаки склероза, а в ряде случаев – слабовыраженная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 1, 2). В строении стенки кисты чётко выделялись 2 слоя:

- внутренний – синовиальный (представленный синовиальными клетками),
- наружный – фиброзный слой (представленный плотной неоформленной соединительной тканью).

Клеточный состав стенки кисты был представлен фиброцитами, макрофагами, однокапельными адипоцитами и лимфоцитами. В обоих слоях выявлены единичные кровеносные сосуды (в основном капилляры). Электронограммы демонстрировали исчерченные коллагеновые волокна в обоих слоях стенки кисты. Клетки фиброцитов/фибробластов располагались между многочисленными жировыми клетками, имели слабо развитые органеллы, многочисленные отростки (рис. 3).

Гистоморфологические изменения тканей стенки кисты Бейкера были оценены в зависимости от длительности одностороннего контакта с нагретым до 70° термостолком. Во фрагментах с экспозицией теплового воздействия 60 с формировались признаки термического повреждения поверхностно расположенных коллагеновых волокон фиброзного слоя, при этом синовиальный слой не демонстрировал признаков повреждения на гистологическом уровне (рис. 4). При исследовании с помощью электронного микроскопа отмечалась слабая вакуолизация цитоплазмы фибробластов, без повреждения их мембран, органоидов и ядер клеток (рис. 5).

При гистологическом исследовании тканей кисты после 120-с термовоздействия были обнаружены признаки термического повреждения клеток синовиального слоя, а также подлежащих коллагеновых волокон фиброзного слоя. Электронно-микроскопическое исследование показало, что многие коллагеновые волокна (70–90%) потеряли исчерченность и упорядоченность ориентации, отмечались признаки деструкции мембран фибробластов и признаки ядерного пикноза.

При термической экспозиции в 180 с гистологическое исследование демонстрировало признаки необратимых повреждений, достигающих середины фиброзного слоя стенки кисты (рис. 6). На электронно-микроскопическом уровне определялись признаки глубокой дезорганизации коллагеновых волокон стенки кисты – все коллагеновые волокна потеряли исчерченность и упорядоченность ориентации. Определялись единичные фибробласты с признаками вакуолизации, лишённые отростков и органелл (рис. 7).



Рис. 1. Срез стенки кисты Бейкера (Г-Э, $\times 100$). А – атрофичный синовиальный слой. В – фиброзный слой.

Fig. 1. A section of the wall of the Baker cyst (G-E, $\times 100$). A – atrophic synovial layer. B – fibrous layer.

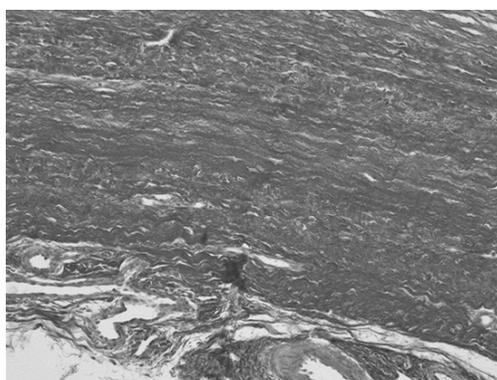


Рис. 2. Срез стенки кисты Бейкера (пикрофуксин по Ван Гизону, $\times 100$). Видно обилие параллельно ориентированных коллагеновых волокон.

Fig. 2. A section of the wall of the Baker's cyst (picrofuchsin according to Van Gieson, $\times 100$). An abundance of parallel-oriented collagen fibers is shown.

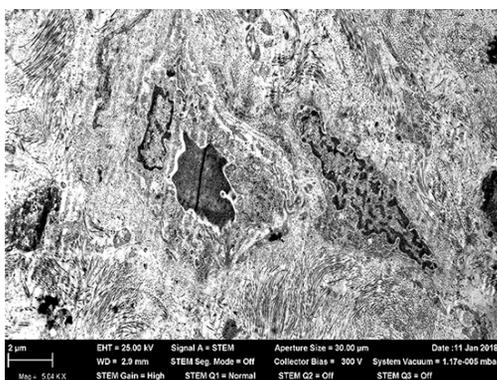


Рис. 3. Электронограмма кисты Бейкера. Видны интактные коллагеновые волокна с исчерченностью. Обнаруживаются капилляры с эритроцитом в просвете.

Fig. 3. An electronogram of Baker's cyst. Intact collagen fibers with striation are visible. Capillaries with erythrocytes in the lumen are found.

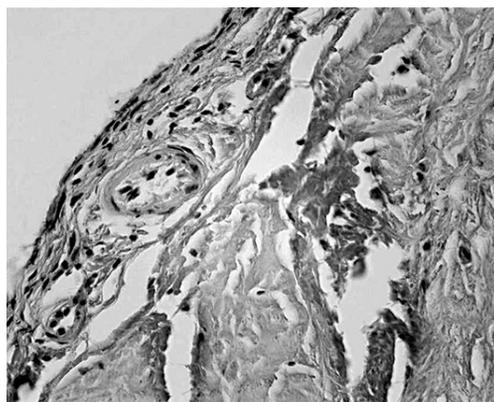


Рис. 4. Стенка кисты Бейкера после 60-с нагрева ($\times 400$, Г-Э).

Термическое повреждение коллагеновых волокон поверхностных отделов фиброзного слоя. Сохранившийся синовиальный слой.

Fig. 4. Baker's cyst wall after 60 s of thermal exposure ($\times 400$, G-E). Thermal damage to collagen fibers of the superficial sections of the fibrous layer. The synovial layer was preserved.

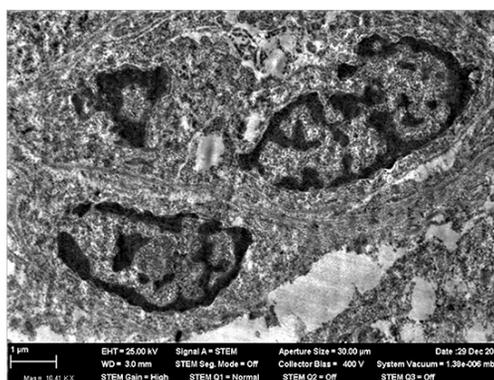


Рис. 5. Электронограмма стенки кисты Бейкера после 60-с нагрева. Коллагеновые волокна частично (50%) потеряли исчерченность, значительно набухли, частично разрушены. Разрушение органелл фибробластов, потеря отростков.

Fig. 5. Electron diffraction pattern of Baker's cyst wall after 60 s of thermal exposure. Collagen fibers partially (50%) lost their striation, significantly swelled, and were partially destroyed. Destruction of fibroblast organelles and loss of processes were evident.

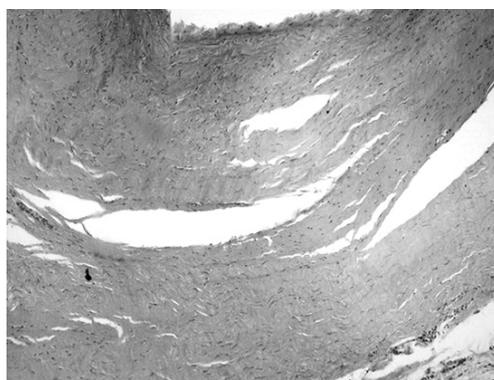


Рис. 6. Стенка кисты Бейкера после 180-с нагрева ($\times 400$, Г-Э). Термическая деструкция синовиального слоя и глубоко расположенных коллагеновых волокон фиброзного слоя.

Fig. 6. Baker's cyst wall after 180 s of thermal exposure ($\times 400$, G-E). Thermal destruction of the synovial layer and deeply located collagen fibers of the fibrous layer were evident.

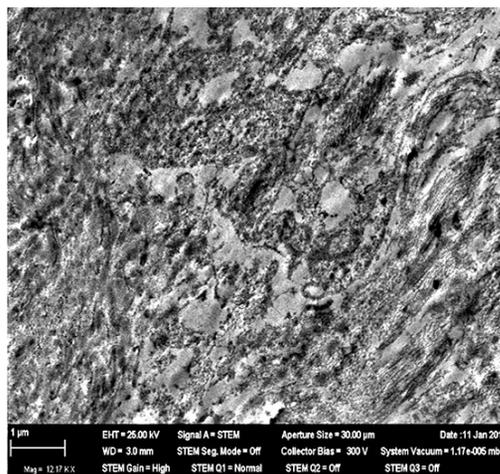


Рис. 7. Электронограмма стенки кисты Бейкера после 180 с нагрева. Полная деструкция коллагеновых волокон: потеря исчерченности и набухание. Обилие белкового дебриса.

Fig. 7. Electron diffraction pattern of the Baker's cyst wall after 180 s of thermal exposure. Collagen fibers were destroyed, and loss of striation and swelling were evident. Protein debris was abundant.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования, проведённые Л.Г. Нурбулатовой (2010) при изучении нормальной ангиоархитектоники синовиальных бурс коленного сустава, доказали, что кровеносные сосуды в стенке икроножно-полуперепончатой сумки образуют 2 сети: поверхностную и глубокую [14, 15]. Это совпадает с нашими наблюдениями и позволяет предположить, что киста Бейкера сохраняет тот же тип кровоснабжения, что и неизменённая икроножно-полуперепончатая bursa [16].

Выполненный эксперимент позволяет предположить, что для достижения клинически значимого результата термотерапии кисты Бейкера необходимо распространение зоны необратимой коагуляции за середину фиброзного слоя стенки кисты. Это в свою очередь гарантирует повреждение капиллярной сети, обеспечивающей трофику и пролиферацию синовиоцитов. При этом тотальной коагуляции всей толщи или сквозного повреждения стенки кисты Бейкера мы не наблюдали ни разу в течение всего эксперимента.

Выдвинутая гипотеза соответствует парадигме аналогичных исследований коагуляции кист иных локализаций [17–21]. В то же время логично предположить, что сохранение сосудистой сети наружного фиброзного слоя предотвратит формирование влажного некроза при процессе необратимого сморщивания (shrinkage) стенки с последующей облитерацией полости кисты.

Проведённое нами исследование носит пилотный характер. Гистоморфологическое исследование образцов стенки кисты носило исключительно качественный характер, что связано с малым количеством образцов, а также с отсутствием унифицированных морфометрических шкал

для количественной оценки степени термического повреждения синовия. В связи с этим при светооптическом и электрономикроскопическом исследованиях мы фиксировали только явные морфологические изменения стенки кисты, игнорируя потенциально-артефициальные признаки, а оценка препаратов проводилась двумя врачами-морфологами независимо друг от друга (показатель % морфологического согласия для каждого из исследованных признаков составлял 91–100%).

Кроме того, достоверное количественное выражение глубины коагуляционных изменений навряд ли представляется возможным, поскольку объём образца, трансформированного под воздействием тепла, представляет собой результирующую переменную большого числа взаимодействующих и плохо учитываемых параметров (плотности упаковки препарата, величины, принципов пространственной организации других структурных составляющих препарата и их пространственной ориентировки в парафиновом блоке).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если при 60-с экспозиции термического воздействия не отмечалось повреждения даже синовиального слоя, то после 180 с нагрева зона необратимой коагуляции уже достигала микрососудов стенки кисты и середины её фиброзного слоя. Полученные результаты светооптического и электрономикроскопического исследования фрагментов стенки кисты Бейкера демонстрировали признаки термической коагуляции различной выраженности и глубины распространения, которые коррелировали с продолжительностью нагрева. Контакт с теплоносителем, нагретым до 70 °C в течение 180 с, не приводит к сквозному повреждению стенки кисты.

В результате нашего исследования качественными гистологическими методами нам удалось установить – зависимость глубины термического повреждения стенки кисты от длительности экспозиции повреждающего фактора, что создаёт базу для последующих исследований. В частности, представляется перспективным исследовать экспозицию термического фактора (70 °C) в течение 180 с на большем количестве единиц наблюдения с соблюдением единого стандарта ориентации материала в парафиновых блоках с использованием полуколичественных визуально-аналоговых шкал.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Результаты являются частью НИОКР, профинансированной из средств гранта по программе «Старт», выданного ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Благодарности. Авторы выражают свою искреннюю благодарность коллективу ортопедического отделения МАУ ГБ №36 «Травматологическая» г. Екатеринбург и лично его руководителю д.м.н., врачу высшей категории Столбинову С.А. за неоценимую помощь в сборе материала, подготовке материала к исследованию и весьма ценные практические рекомендации.

Funding source. The results are part of the R&D funded by the grant under the Start Program issued by the Federal State Budgetary Institution "Fund for Assistance to the Development of Small Forms

of Enterprises in the Scientific and Technical Sphere" (Innovation Promotion Fund)

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contributions. All authors confirm the compliance of their authorship, according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published.

Acknowledgments. The authors sincerely thank the staff of the Orthopedic Department of MAU GB No. 36 "Traumatological," Yekaterinburg, and specifically to its Head, MD, doctor of the highest category, Stolbikov S.A. for the invaluable assistance in collecting material, preparing material for the study, and valuable practical recommendations.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hayashi D., Roemer F.W., Dhina Z., Kwok C.K., Hannon M.J., Moore C., Guermaz A. Longitudinal assessment of cyst-like lesions of the knee and their relation to radiographic osteoarthritis and MRI-detected effusion and synovitis in patients with knee pain // *Arthritis research & therapy*. 2010. Vol. 12. № 5. P. R172. doi: 10.1186/ar3132
2. Чернядьев С.А., Чернококов А.И., Жилияков А.В., Коробова Н.Ю. Использование ультразвукового метода для контроля выполнения интервенционной лазерной облитерации кисты Бейкера и оценки ее ближайших результатов // *Радиология-практика*. 2015. № 3. С. 24–26.
3. Tse O., Pinnau R., Siedow N. Identification of temperature-dependent parameters in laser-interstitial thermotherapy // *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*. 2012. Vol. 22, № 09. P. 1250019. doi: 10.1142/S0218202512500194
4. Неворотин А.И. Введение в лазерную хирургию: Учебное пособие. СПб.: СпецЛит, 2000. 175 с.
5. Чудновский В.М., Юсупов В.И., Дыдыкин А.В., и др. Лазероиндуцированное кипение биологических жидкостей в медицинских технологиях // *Квантовая электроника*. 2017. Т. 47, № 4. С. 361–370.
6. Елисеенко В.И. Особенности заживления лазерных ран // *Лазерная медицина*. 2011. Т. 15, № 2. С. 24–24.
7. Соколов А.Л., Удод А.А., Вербицкая Г.О., Минаев В.П., Жилин К.М. Сравнительная оценка процессов фиброобразования вены после лазерной коагуляции с применением излучения с длинами волн 1, 56 и 0, 97 мкм в эксперименте // *Лазерная медицина*. 2009. Т. 13, № 4. С. 32–36.
8. Adler C.P. Bone diseases: macroscopic, histological, and radiological diagnosis of structural changes in the skeleton // *Springer Science & Business Media*, 2013. doi: 10.1016/s0720-048x(00)00246-1
9. Herman A.M., Marzo J.M. Popliteal cysts: a current review // *Orthopedics*. 2014. Vol. 37, № 8. P. e678-e684. doi: 10.3928/01477447-20140728-52
10. Missios S., Bekelis K., Barnett G. H. Renaissance of laser interstitial thermal ablation // *Neurosurgical focus*. 2015. Vol. 38, № 3. P. E13. doi: 10.3171/2014.12.FOCUS14762
11. Saccomandi P., Schena E., Caponero M.A., et al. Theoretical analysis and experimental evaluation of laser-induced interstitial thermotherapy in ex vivo porcine pancreas // *IEEE Transactions on biomedical engineering*. 2012. Vol. 59, № 10. P. 2958–64. doi: 10.1109/TBME.2012.2210895
12. World Medical Association et al. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // *Jama*. 2013. Vol. 310, № 20. P. 2191–94.
13. Чернядьев С.А., Аретинский В.Б., Сивкова Н.И., и др. Калориметрическое исследование биоткани кисты Бейкера // *Биофизика*. 2018. Т. 63, № 6. С. 1221–25.
14. Нурбулатова Л.Г., Ваганова В.Ш. Кровеносное микроциркуляторное русло стенок синовиальных сумок коленного сустава // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2010. Т. 5, № 5. С. 117–120.
15. Trăistaru R., Popescu R., Gruia C., Rogoveanu O. A complex assessment of patients with knee osteoarthritis and Baker's cyst: observational study // *Rom J Morphol Embryol*. 2013. Vol. 54, № 3. P. 593–601.
16. Нурбулатова Л.Г. Рельеф поверхности и строение микроциркуляторного русла синовиальной мембраны околоуставных синовиальных сумок коленного сустава // *Морфология*. 2010. Т. 137, № 4. С. 144.
17. Орлов О.Г. Хирургическое лечение простых кист печени с использованием минидоступа // *Современные технологии в медицине*. 2010. Т. 1, № 2. С. 38–39.
18. Yong-zhong I., Ming-xing L.I., Wang Tao, et al. Efficacy and safety of alcohol sclerotherapy involving single-session multiple injections to treat simple renal cysts: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial // *Chinese medical journal*. 2013. Vol. 126, № 5. P. 803–807. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122482
19. Qu H., Dong J., Wang Y., et al. Treatment of Popliteal Cyst through Radiofrequency Thermocoagulation under Ultrasound Guidance // *Pain Studies and Treatment*. 2021. Vol. 9, № 2. P. 7–15. doi: 4236/pst.2021.92002
20. Moris M, Atar M, Kadayifci A, et al. Thermal ablation of pancreatic cyst with a prototype endoscopic ultrasound capable radiofrequency needle device: A pilot feasibility study // *Endosc Ultrasound*. 2017. Vol. 6, № 2. P. 123–130. doi: 10.4103/eus.eus_6_17
21. Anselmetti G.C., Marras M. RF for Treatments of Benign Lesions. In: Marcia S., Saba L. (eds) *Radiofrequency Treatments on the Spine*. Springer, Cham. 2017. doi: 10.1007/978-3-319-41462-1_10

REFERENCES

1. Hayashi D, Roemer FW, Dhina Z, et al. Longitudinal assessment of cyst-like lesions of the knee and their relation to radiographic osteoarthritis and MRI-detected effusion and synovitis in patients with knee pain. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(5):R172. doi: 10.1186/ar3132
2. Chernyad'ev SA, Chernookov AI, Zhilyakov AV, et al. The use of the ultrasound method to monitor the implementation of interventional laser obliteration of Baker's cyst and evaluate its immediate results. *Radiologiya-praktika*. 2015;3:24–26. (In Russ).
3. Tse O, Pinnau R, Siedow N. Identification of temperature-dependent parameters in laser-interstitial thermotherapy. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*. 2012;22(9):1250019. doi: 10.1142/S0218202512500194
4. Nevorotin AI. Introduction to Laser Surgery: A Training Manual. SPb.: SpetsLit, 2000. 175 p. (In Russ).
5. Chudnovskii VM, Yusupov VI, Dydykin AV, et al. Laser-induced boiling of biological fluids in medical technology. *Kvantovaya elektronika*. 2017;47(4):361–370. (In Russ).
6. Eliseenko VI. Features of the healing of laser wounds. *Lasernya Medicina*. 2011;15(2):24–24. (In Russ).
7. Sokolov AL, Udod AA, Verbitskaya GO, et al. Comparative evaluation of vein fibrosis after laser coagulation using radiation with wavelengths of 1, 56 and 0, 97 microns in the experiment. *Lazernaya meditsina*. 2009;13(4):32–36. (In Russ).
8. Adler CP. Bone diseases: macroscopic, histological, and radiological diagnosis of structural changes in the skeleton. *Springer Science & Business Media*. 2013. doi: 10.1016/s0720-048x(00)00246-1
9. Herman AM, Marzo JM. Popliteal cysts: a current review. *Orthopedics*. 2014;37(8):e678–e684. doi: 10.3928/01477447-20140728-52
10. Missios S, Bekelis K, Barnett GH. Renaissance of laser interstitial thermal ablation. *Neurosurgical focus*. 2015;38(3):E13. doi: 10.3171/2014.12.FOCUS14762
11. Saccomandi P, Schena E, Caponero MA, et al. Theoretical analysis and experimental evaluation of laser-induced interstitial thermotherapy in ex vivo porcine pancreas. *IEEE Transactions on biomedical engineering*. 2012;59(10):2958–64. doi: 10.1109/TBME.2012.2210895
12. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. 2013;310(20):2191–94.
13. Chernyadev SA, Aretinsky VB, Sivkova NI, et al. Calorimetric study of biotissue of Baker's cyst. *Biofizika*. 2018;63(6):1221–25.
14. Nurbulatova LG, Vagapova VSh. Circulatory microvasculature of the walls of the synovial bags of the knee joint. *Meditinskii vestnik Bashkortostana*. 2010;5(5):117–120. (In Russ).
15. Träistaru R., Popescu R., Gruia C., et al. A complex assessment of patients with knee osteoarthritis and Baker's cyst: observational study. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(3):593–601.
16. Nurbulatova LG. Surface relief and structure of the microvasculature of the synovial membrane of the periarticular synovial bags of the knee joint. *Morfologiya*. 2010;137(4):144. (In Russ).
17. Orlov OG. Surgical treatment of simple liver cysts using mini-access. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2010;1(2):38–39 (In Russ).
18. Yong-zhong I, Ming-xing LI, Wang Tao, et al. Efficacy and safety of alcohol sclerotherapy involving single-session multiple injections to treat simple renal cysts: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Chinese medical journal*. 2013;126(5):803–807. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122482
19. Qu H, Dong J, Wang Y, et al. Treatment of Popliteal Cyst through Radiofrequency Thermocoagulation under Ultrasound Guidance. *Pain Studies and Treatment*. 2021;9(2):7–15. doi: 10.4236/pst.2021.92002
20. Moris M, Atar M, Kadayifci A, et al. Thermal ablation of pancreatic cyst with a prototype endoscopic ultrasound capable radiofrequency needle device: A pilot feasibility study. *Endosc Ultrasound*. 2017;6(2):123–130. doi: 10.4103/eus.eus_6_17
21. Anselmetti GC, Marras M. RF for Treatments of Benign Lesions. In: Marcia S., Saba L. (eds) Radiofrequency Treatments on the Spine. *Springer, Cham*. 2017. doi: 10.1007/978-3-319-41462-1_10

ОБ АВТОРАХ

***Жиляков Андрей Викторович**, к.м.н.;
адрес: 620057, Российская Федерация, г. Екатеринбург, Краснофлотцев, 47, 44;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1261-3712>;
eLibrary SPIN: 2275-0696;
e-mail: doctor-zhilyakov@rambler.ru

Чернядьев Сергей Александрович, д.м.н., проф.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4207-1862>;
eLibrary SPIN: 6815-7963;
e-mail: chsa-surg@mail.ru

Киршина Ольга Владимировна, д.м.н.;
eLibrary SPIN: 541003;
e-mail: KirshinaOV@mail.ru

Медведева Светлана Юрьевна, в.н.с.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0691-7579>;
eLibrary SPIN: 6168-7255;
e-mail: medvedeva-ran@yandex.ru

Коробова Наталья Юрьевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8523-912X>;
eLibrary SPIN: 8945-5570;
e-mail: olvin.phlebolog@mail.ru

Сивкова Надежда Ивановна, к.с.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-0124>;
eLibrary SPIN: 1835-8921;
e-mail: Letica@mail.ru

Мороз Глеб Александрович, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-8608>;
eLibrary SPIN: 4124-3282;
e-mail: GAMoroz@mail.ru

AUTHORS INFO

***Andrey V. Zhilyakov**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 47, 44, Krasnoflotsev st., Yekaterinburg, 620057, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1261-3712>;
eLibrary SPIN: 2275-0696;
e-mail: doctor-zhilyakov@rambler.ru

Sergey A. Chernyadyev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4207-1862>;
eLibrary SPIN: 6815-7963;
e-mail: chsa-surg@mail.ru

Olga V. Kirshina, MD, Dr. Sci. (Med.);
eLibrary SPIN: 541003;
e-mail: KirshinaOV@mail.ru

Svetlana Y. Medvedeva, Senior Researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0691-7579>;
eLibrary SPIN: 6168-7255;
e-mail: medvedeva-ran@yandex.ru

Natalya Y. Korobova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8523-912X>;
eLibrary SPIN: 8945-5570;
e-mail: olvin.phlebolog@mail.ru

Nadezhda I. Sivkova, Ph.D.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-0124>;
eLibrary SPIN: 1835-8921;
e-mail: Letica@mail.ru

Gleb A. Moroz, MD, Assistant;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-8608>;
eLibrary SPIN: 4124-3282;
e-mail: GAMoroz@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Онлайн Академия «Эко-Вектор»

Расскажем всё, что нужно знать о публикациях в научных журналах!
Мы мотивируем ученого на подвиги!

Приглашаем авторов научных статей, рецензентов, членов редакционных коллегий и всех, кто заинтересован, на онлайн курсы:

1. «Публикации в международных научных журналах»

Преподаватели: Сергей Адонин, Максим Юркин.
5 модулей: онлайн-занятия, тесты, практические задания.
Программа 16 ак.часов.
По итогам сертификат слушателя курса.

2. «Основы академического письма» на английском языке

Преподаватель: Женя Бакин.
4 модуля с практическими онлайн занятиями.
Программа 8 ак.часов.
По итогам сертификат слушателя курса.

3. «Школа научного редактора»

Преподаватели: Руслан Сайгитов, Юрий Филиппов.
5 модулей теории и практики: онлайн-занятия, тесты, практические задания.
Программа 16 ак.часов.
По итогам сертификат слушателя курса.

4. «Статистика в научной публикации»

Преподаватель: Сергей Мильников.
6 модулей: онлайн-занятия, тесты, практические задания.
Программа 18 ак.часов.
По итогам сертификат слушателя курса.



Ознакомиться с программой курса и записаться можно на сайте: <https://school.ecovector-academy.com/courseacademy> или по QR-коду

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-161-166>

Гистохимическое выявление тучных клеток в мягкой мозговой оболочке крысы

Д.Э. Коржевский, Е.А. Фёдорова, Д.А. Суфиева, И.П. Григорьев

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Выявление тучных клеток в большой мере зависит от избранного красителя и фиксатора, от типа тучных клеток и исследуемой ткани, от вида животного. Исходя из этого, целью данной работы было протестировать три различных красителя для нахождения оптимального способа гистохимического выявления тучных клеток в мягкой мозговой оболочке крысы.

Материал и методы. В работе использовали мозг крыс линии Вистар в возрасте 5, 14 и 30 дней ($n=15$). Срезы мозга толщиной 6–7 мкм окрашивали крезильным фиолетовым, метиленовым зелёным или толуидиновым синим по методу Ниссля и просматривали в световом микроскопе Leica DM750 (Германия).

Результаты. Тучные клетки были обнаружены в мягкой мозговой оболочке крыс всех исследованных возрастов при окраске любым из использованных красителей. Их можно определить по метахроматической окраске. При использовании крезильного фиолетового или толуидинового синего на препаратах наблюдалась интенсивная окраска всех клеточных элементов нервной ткани, на фоне которой метахроматически окрашенные тучные клетки выделялись слабо, иногда их было невозможно отдифференцировать от окружающей ткани. После окрашивания метиленовым зелёным окраска срезов мозга была более бледной, но метахроматически ярко окрашенные тучные клетки на этом фоне контрастно выделялись и их метахромазия чётко регистрировалась при цифровой фотосъёмке.

Выводы. Для изучения тучных клеток в мягкой мозговой оболочке крысы оптимально подходит метахроматическая окраска метиленовым зелёным. Она позволяет легко выявлять пиаальные мастоциты, исследовать их морфологические особенности и удобна для морфометрического исследования тучных клеток.

Ключевые слова: тучные клетки; мягкая мозговая оболочка; гистохимия; метиленовый зелёный; крыса.

Как цитировать:

Коржевский Д.Э., Фёдорова Е.А., Суфиева Д.А., Григорьев И.П. Гистохимическое выявление тучных клеток в мягкой мозговой оболочке крысы // Морфология. 2020. Т. 158 № 6 С. 161–166. DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-161-166>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-161-166>

Histochemical identification of mast cells in the pia mater of the rat

Dmitriy E. Korzhevskii, Elena A. Fedorova, Dina A. Sufieva, Igor P. Grigorev

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: Identification of mast cells depends to great extent on the choice of the stain and the fixative, the type of mast cells and the tissue under study, and animal species. Based on this, this work aimed to find an optimal technique of histochemical revealing mast cells in the rat pia mater by testing three stains.

MATERIALS AND METHODS: The study was performed on the brain of Wistar rats 5, 14, and 30 day-old ($n=15$). 6–7 μm thick brain sections were Nissl stained with cresyl violet, toluidine blue, or methylene green and examined in Leica DM750 light microscope (Germany).

RESULTS: Mast cells were found in pia mater of rats of all ages studied after staining with each of used stains. They could be determined by their metachromatic staining. Use of cresyl violet or toluidine blue resulted in intensive staining of all cellular elements of the nervous tissue, but mastocytes were metachromatically weakly stained on this background and in some cases could not be differentiated from the surrounding tissue. After usage of methylene green, the brain section staining was paler, but metachromasia of bright stained mast cells was more contrast and could distinctly be registered by digital photography.

CONCLUSIONS: Metachromatic staining with methylene green is optimal for study of mast cells in the pia mater of the rat. It provides easy revealing of pial mastocytes and studying their morphologic features and is useful for morphometric analysis of mastocytes.

Keywords: mast cells; pia mater; histochemistry; methylene green; rat.

To cite this article:

Korzhevskii DE, Fedorova EA, Sufieva DA, Grigorev IP. Histochemical revealing of mast cells in the pia mater of the rat. *Morphology*. 2020;158(6):161–166. DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-161-166>

Received: 10.11.2021

Accepted: 29.12.2021

Published: 28.01.2022

Тучные клетки (мастоциты) – это клетки гематоэтического происхождения, основная функция которых защищать органы и ткани от патогенов и аллергенов. Помимо этого, доказано участие мастоцитов в регуляции гемодинамики и проницаемости кровеносных сосудов, ангиогенеза, нейрогенеза во взрослом мозге и тканевого гомеостаза [1]. Показана причастность тучных клеток к патогенезу ряда аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических, нервных и психических заболеваний [2]. Многофункциональность тучных клеток обеспечивается огромным количеством их медиаторов и рецепторов, которые дают им возможность взаимодействовать с окружающими клетками и элементами эндокринной и иммунной систем организма.

Мастоциты были обнаружены практически во всех органах млекопитающих. У некоторых из них они были описаны в мягкой мозговой оболочке [3]. Мягкая мозговая оболочка (*pia mater*) – самая глубокая из мозговых оболочек, которая прилегает к внешнему слою нервной ткани, повторяя контуры борозд и извилин мозга. Она состоит из коллагеновых, ретикулярных и эластических волокон, слоя лептоменингеальных клеток, пронизана многочисленными кровеносными сосудами и формирует своего рода обшивку вокруг сосудов, которые входят и выходят из головного мозга [4].

Для выявления тучных клеток чаще всего используют классический метод окраски анилиновыми красителями, которыми мастоциты окрашиваются метахроматически, то есть отлично от цвета остальных элементов ткани. Однако мастоциты гетерогенны по своим морфологическим и химическим свойствам [2], в результате чего разные красители с разной эффективностью выявляют их в разных органах [5, 6]. В случае изучения тучных клеток человека часто используются высокоэффективные методы иммуногистохимии, которые позволяют выявлять протеазы тучных клеток, однако данные методы и антитела не подходят для использования на крысе, поскольку у неё другой набор протеаз, а высокоэффективные антитела к этим белкам не получены к настоящему времени. Вследствие этого гистохимический метод выявления тучных клеток является методом выбора в работах на крысах, но возникает необходимость подбора наиболее эффективного метода визуализации мастоцитов в каждом отдельном органе. В настоящей работе мы провели тестирование трёх различных красителей для нахождения оптимального способа гистохимического окрашивания тучных клеток в мягкой мозговой оболочке крысы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проведена на 15 крысах линии Вистар в возрасте 5, 14 и 30 дней. При содержании и умерщвлении животных руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.),

Хельсинкской декларацией 1975 г. и её пересмотренным вариантом 2000 г. План проведения работ утверждён и одобрен на заседании Локального этического комитета ФГБНУ «ИЭМ» (протокол № 3/19 от 25.04.2019). Фиксацию головного мозга проводили в цинк-этанол-формальдегиде в течение 1 сут. Затем материал обезживали, заливали в парафин обычным способом. Использовали серийные срезы мозга толщиной 6–7 мкм. Для гистохимического выявления тучных клеток препараты окрашивали одним из следующих красителей: крезоловым фиолетовым (Merck, Германия), метиленовым зелёным (Ferak Berlin, Германия), толуидиновым синим (Acros organics, Бельгия) по методу Ниссля, используя во всех случаях 0,1% водные растворы красителей. Препараты депарафинизировали и регидратировали обычным способом через ксилолы и спирты, доводили их до дистиллированной воды, а затем производили окраску 10–12 мин в заранее приготовленных растворах красителей. Дифференцировали в 96-градусном спирте, проводили через две порции изопропилового спирта, просветляли в ксилолах и заключали в перманентную среду Cytoseal 60 (Richard-Allan Scientific, США). Полученные препараты анализировали с помощью светового микроскопа Leica DM750 (Германия) и фотографировали с помощью фотокамеры ICC50 (Leica, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интенсивность окрашивания срезов мозга каждым из красителей не зависела от возраста крыс. Тучные клетки были обнаружены в мягкой мозговой оболочке крыс всех исследованных возрастов, но с разной частотой. Они выделялись метахроматической фиолетовой окраской среди других ортохроматически окрашенных (сине-голубых) клеток (см. рис.) и представляли собой крупные округлые и продолговатые гранулярные клетки с размером длиной оси до 8–10 мкм. Мастоциты можно было выявить на препаратах, окрашенных любым из использованных красителей. На препаратах, где были использованы крезоловый фиолетовый или толуидиновый синий, интенсивно окрашивались все клеточные элементы нервной ткани, однако на этом фоне слабо выделялись метахроматически окрашенные тучные клетки. После окрашивания метиленовым зелёным окраска срезов мозга была более бледной (светлого сине-зелёного цвета), но метахроматически ярко окрашенные тёмно-синие тучные клетки на этом фоне контрастно выделялись и были видны очень отчётливо.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление тучных клеток с помощью гистохимического метода метахроматического окрашивания широко используется как наиболее доступный и достаточно эффективный способ визуализации мастоцитов. Однако

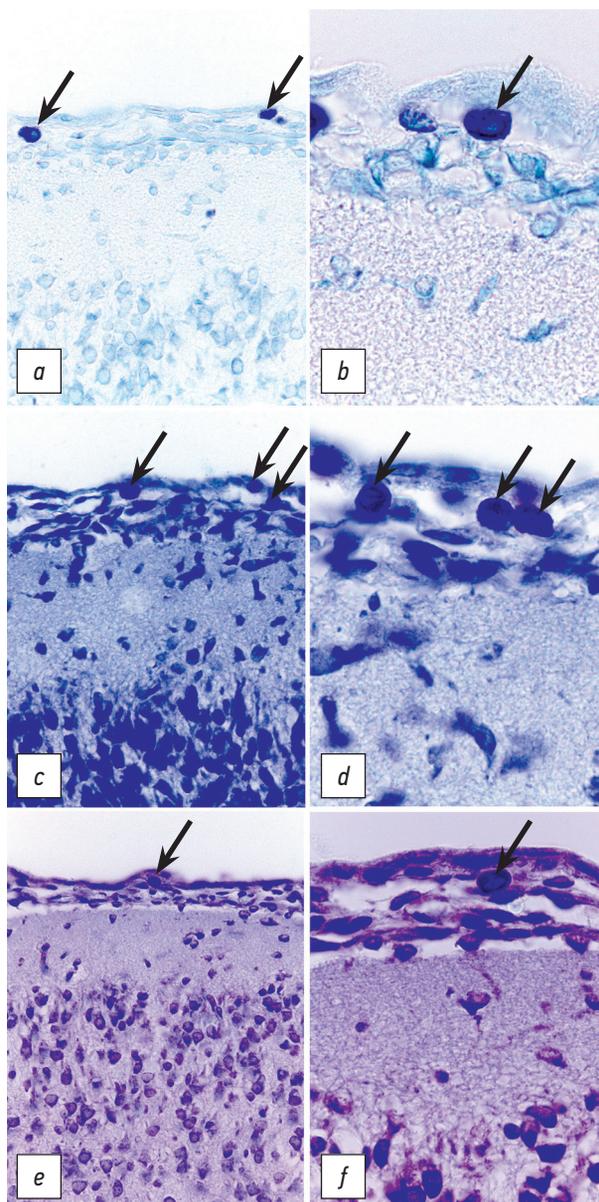


Рис. Тучные клетки в мягкой оболочке мозга крысы в возрасте 14 сут. Препараты окрашены метиленовым зелёным (*a, b*), толуидиновым синим (*c, d*) или крезильовым фиолетовым (*e, f*). Тучные клетки обозначены стрелками. Увеличение: окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$ (*a, c, e*), $\times 100$ (*b, d, f*).

Fig. Mast cells in the pia mater of 14 day-old rat. Specimens are stained with methylene green (*a, b*), toluidine blue (*c, d*), and cresyl violet (*e, f*). Mast cells are indicated by arrows. Magnification: ocular $\times 10$, lens $\times 40$ (*a, c, e*), $\times 100$ (*b, d, f*).

визуализация мастоцитов в большой мере зависит от избранного красителя и фиксатора, от типа тучных клеток и исследуемой ткани, от вида животного. В результате такой многофакторной вариабельности данный метод применительно к нервной ткани не всегда позволяет получить хорошие результаты. Так, например, мастоциты долгое время вообще не удавалось обнаружить в мозге человека или их обнаруживали только в части препаратов [5, 7]. Данные о присутствии тучных клеток в структурах мозга крыс характеризуются противоречивостью, что связано с отсутствием унифицированного и эффективного метода их выявления, который бы позволял однозначно

оценивать наличие и морфологические особенности мастоцитов. Поэтому отработка оптимальной методики для адекватного изучения тучных клеток в конкретной структуре имеет большое значение.

Нами исследовались срезы мозга растущих крыс, окрашенные крезильовым фиолетовым, толуидиновым синим и метиленовым зелёным с целью выявления тучных клеток в мягкой мозговой оболочке. Все 3 красителя позволили визуализировать тучные клетки наряду с другими клеточными элементами мягкой мозговой оболочки (как и единичные тучные клетки в собственно нервной ткани). Крезильовый фиолетовый и толуидиновый синий интенсивно

окрашивали все клеточные элементы нервной ткани, что обеспечивало высокое качество препаратов для изучения поверхностных и глубоких структур мозга, однако на фоне этой интенсивной окраски метахроматически окрашенные тучные клетки визуализировались плохо, иногда их было невозможно отдифференцировать от окружающей ткани. В отличие от указанных двух красителей метиленовый зелёный давал более слабую окраску срезов мозга, на её фоне тучные клетки окрашивались ярко и их метахроматизация чётко регистрировалась при цифровой фотосъёмке.

ВЫВОДЫ

Результаты проведённого исследования показывают, что для изучения мастоцитов в мягкой мозговой оболочке крыс оптимально подходит метахроматическая окраска метиленовым зелёным. Она позволяет легко выявлять пиальные мастоциты, исследовать их морфологические особенности, взаиморасположение с соседними структурными элементами и удобна для морфометрического исследования тучных клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быков В.Л. Развитие и гетерогенность тучных клеток // Морфология. 2000. Т. 117. № 2. С. 86–92.
2. Da Silva E.Z., Jamur M.C., Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell // J. Histochem. Cytochem. 2014. Vol. 62, № 10. P. 698–738. doi: 10.1369/0022155414545334
3. Dimitriadou V., Rouleau A., Tuong M.D., et al. Rat cerebral mast cells undergo phenotypic changes during development // Brain Res. Dev. Brain Res. 1996. Vol. 97, № 1. P. 29–41. doi:10.1016/s0165-3806(96)00127-7
4. Руководство по гистологии: в 2 томах / Под ред. Р.К. Данилова. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2011. Т. 1.

REFERENCES

1. Bykov V.L. Development and heterogeneity of mast cells. *Morfologiya*. 2000;117(2):86–92. (In Russ).
2. Da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J. Histochem. Cytochem.* 2014;62(10):698–738. doi:10.1369/0022155414545334
3. Dimitriadou V, Rouleau A, Tuong MD, et al. Rat cerebral mast cells undergo phenotypic changes during development. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1996;97(1):29–41. doi:10.1016/s0165-3806(96)00127-7
4. Handbook of histology: in 2 volumes / Ed. R.K. Danilov. St. Petersburg: SpetsLit, 2011;1. (In Russ).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Коржевский Д.Э. – концепция и дизайн исследования; Коржевский Д.Э., Фёдорова Е.А., Суфиева Д.А. – сбор и обработка материала; Коржевский Д.Э., Григорьев И.П. – анализ и интерпретация данных, написание текста; Суфиева Д.А. – оформление микрофотографий.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contributions. D.E. Korzhevskii created the study concept and design; D.E. Korzhevskii, E.A. Fedorova, and D.A. Sufieva collected and processed the material; D.E. Korzhevskii, I.P. Grigoriev performed the data analysis and interpretation, and wrote the text; D.A. Sufieva drew up the microphotographs.

5. Фёдорова Е.А., Григорьев И.П., Сырцова М.А., и др. Выявление морфологических признаков дегрануляции тучных клеток сосудистого сплетения головного мозга человека с использованием различных методов окраски и иммуногистохимии // Морфология. 2018. Т. 153, № 2. С. 70–75.
6. Wingren U., Enerbäck L. Mucosal mast cells of the rat intestine: a re-evaluation of fixation and staining properties, with special reference to protein blocking and solubility of the granular glycosaminoglycan // Histochem. J. 1983. Vol. 15, № 6. P. 571–582. doi:10.1007/bf01954148
7. Kiernan J.A. A comparative survey of the mast cells of the mammalian brain // J. Anat. 1976. Vol. 12, № 2. P. 303–311.

5. Fedorova EA, Grigorev IP, Syrtzova MA, et al. Detection of morphological signs of mast cell degranulation in the human choroid plexus using different staining methods. *Morfologiya*. 2018;153(2):70–75. (In Russ).

6. Wingren U, Enerbäck L. Mucosal mast cells of the rat intestine: a re-evaluation of fixation and staining properties, with special reference to protein blocking and solubility of the granular glycosaminoglycan. *Histochem. J.* 1983;15(6):571–582. doi:10.1007/bf01954148

7. Kiernan JA. A comparative survey of the mast cells of the mammalian brain. *J. Anat.* 1976;12(2):303–311.

ОБ АВТОРАХ

***Григорьев Игорь Павлович**, старший научный сотрудник, к.б.н.;

адрес: Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3535-7638>;
eLibrary SPIN: 1306-4860;
e-mail: ipg-iem@yandex.ru

Фёдорова Елена Анатольевна, научный сотрудник, к.б.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0190-885X>;
eLibrary SPIN: 5414-4122;
e-mail: el-fedorova2014@yandex.ru

Суфиева Дина Азатовна, научный сотрудник;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0048-2981>;
eLibrary SPIN: 3034-3137;
e-mail: dinobrione@gmail.com

Коржевский Дмитрий Эдуардович, д.м.н., профессор РАН;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8165>;
eLibrary SPIN: 3252-3029;
e-mail: dek2@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Igor P. Grigorev**, Senior Researcher, MD, Cand. Sci. (Biol.);
Address: Ul. Akademika Pavlova, 12, St. Petersburg, 197376 Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3535-7638>;
eLibrary SPIN: 1306-4860;
e-mail: ipg-iem@yandex.ru

Elena A. Fedorova, Researcher, MD, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0190-885X>;
eLibrary SPIN: 5414-4122;
e-mail: el-fedorova2014@yandex.ru

Dina A. Sufieva, Researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0048-2981>;
eLibrary SPIN: 3034-3137;
e-mail: dinobrione@gmail.com

Dmitry E. Korzhevskii, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8165>;
eLibrary SPIN: 3252-3029;
e-mail: dek2@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-167-170>

Бабанин Анатолий Андреевич (к 80-летию со дня рождения)

Н.П. Барсуков

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена 80-летию со дня рождения известного учёного-морфолога, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки и техники Украины, академика Российской академии наук, советника ректора Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского по медицинскому образованию и науке Анатолия Андреевича Бабанина. В статье изложена краткая биография, научные и педагогические достижения и заслуги академика А.А. Бабанина.

Ключевые слова: академик А.А. Бабанин; морфология; анатомия; судебная медицина

Как цитировать:

Н.П. Барсуков. Бабанин Анатолий Андреевич (к 80-летию со дня рождения) // Морфология. 2020. Т. 158 № 6 С. 167–170.

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-167-170>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-167-170>

Nikolay P. Barsukov

Babanin Anatoly Andreevich (on the occasion of his 80th birthday)

V.I. Vernadsky Crimean Federal University

ABSTRACT

The article is dedicated to the 80th anniversary of the famous morphologist, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Academician of the Russian Academy of Sciences, Advisor to the Rector of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky on medical education and science Anatoly Andreevich Babanin. The article presents a brief biography, scientific and pedagogical achievements and merits of Academician A.A. Babanin.

Keywords: academician A.A. Babanin; morphology; anatomy; forensic medicine.

To cite this article:

Barsukov NP. Babanin Anatoly Andreevich (on the occasion of his 80th birthday). *Morphology*. 2020;158(6):167–170.

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-167-170>

Received: 10.11.2021

Accepted: 29.12.2021

Published: 15.01.2022

Исполнилось 80 лет со дня рождения известного учёного-морфолога, доктора медицинских наук (1976), профессора (1980), заслуженного деятеля науки и техники Украины (1998), заслуженного деятеля науки и техники Республики Крым (2001), академика Польской академии медицинских наук (1998), академика Международной академии интегративной антропологии (1999), академика Академии наук Высшей школы Украины (2006), члена-корреспондента Национальной академии медицинских наук Украины (2010), члена Нью-Йоркской академии наук, академика Российской академии наук по отделению «Медицинские науки» (по специальности «судебная медицина») (2016), специалиста управления РАН по вопросам взаимодействия с научными организациями Крымского федерального округа Бабанина Анатолия Андреевича.

Анатолий Андреевич родился 19 августа 1940 г. в с. Матяш Прилузского района Коми АССР. В 1959 г. он поступает в Крымский государственный медицинский институт, который с отличием заканчивает в 1965 г. Свою учёбу он умело сочетал с работой в научном кружке сначала на кафедре анатомии человека, а затем – оперативной хирургии с топографической анатомией, где проявил себя перспективным исследователем, поэтому по окончании учебы решением Учёного совета вуза был оставлен для научной работы и уже через 2 неполных года (1967) он успешно защищает кандидатскую диссертацию на тему «Состояние эвакуаторно-моторной функции желудка после резекции его по некоторым модификациям способа Бильрот-II в свете ранних эвакуаторных нарушений (экспериментальное исследование)», а в 1974 г. состоялась защита докторской диссертации на тему «Материалы к оценке достаточности различных способов соединения стенок желудочно-кишечного тракта (экспериментальное исследование)».

С 1965 по 1978 г. он работает ассистентом, потом доцентом кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией. В 1978 г. избирается профессором, а затем заведующим кафедрой анатомии человека. В 1982 г. для укрепления научного потенциала А.А. Бабанина переводят на должность профессора кафедры судебной медицины с курсом права и вскоре он становится её заведующим. В течение 19 лет (1996–2015) Анатолий Андреевич являлся ректором Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского. За эти годы вуз стал одним из ведущих на Украине, в котором было разработано и успешно внедрено обучение иностранных студентов на английском языке; в нём обучено более 10 тыс. граждан из 47 стран мира (Азии, Африки, Ближнего Востока, Индии, Малайзии и др.). Международная организация по вопросам образования (IES, Лондон) сертифицировала КГМУ им. С. И. Георгиевского по высшему рейтинговому уровню АА как «Лучшее высшее учебное заведение, известное и признанное во всём мире».



Рис. Анатолий Андреевич Бабанин.
Fig. Anatoly Andreevich Babanin.

Основные направления научной деятельности А.А. Бабанина: морфология, судебная медицина и экспериментальная хирургия. Им сформирована оригинальная научная школа на Украине по клинической и экспериментальной морфологии, впервые предложены оригинальные методические подходы к судебно-медицинской оценке висцеральной патологии при алкогольной и алкогольно-наркотической интоксикации с использованием комплекса новых патоморфологических (в том числе и иммуноцитохимических) методов исследования в соответствии с современными представлениями о патогенезе, танатогенезе и патоморфологии алкогольной болезни, комбинированной интоксикации этанолом и наркотиками (группа опиатов: морфин, героин, кодеин). При этом исследованы морфологические изменения в различных органах (головном мозге, сердце, лёгких, печени, почках, половых железах и др.) и дана их танатологическая оценка.

На основании полученных данных А.А. Бабаниным и его учениками была предложена особая нозологическая форма – алкогольно-наркотический синдром острого лёгочного повреждения; разработаны морфологические критерии диагностики отравления психоактивными веществами, которые используются патоморфологами и врачами других специальностей для объективизации диагноза, а также в обосновании рациональной терапии указанных болезней, в проведении профилактических мероприятий

и при организации антиалкогольной и антинаркотической пропаганды среди населения.

Анатолий Андреевич является автором более 300 научных трудов по различным вопросам морфологии, экспериментальной хирургии и судебной медицины, в том числе 20 книг (монографий, учебников, пособий). Обладает 6 патентами на изобретения, которые внедрены в медицинскую практику не только на Украине, но и в других странах Европы. Подготовил 6 докторов и 15 кандидатов наук. Под его редакцией и в соавторстве изданы учебное пособие «Правовые основы деятельности медицинских и фармацевтических работников», учебник «Правоведение», учебник на английском языке «Forensic Medicine», учебники «Судебная медицина» и «Медицинское право-ведение», «Практикум по медицинскому правоведению».

Более 20 лет А.А. Бабанин являлся председателем Специализированного учёного совета Д 52.600.02 по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальностям: 14.03.01 – нормальная анатомия; 14.03.02 – патологическая анатомия; 14.03.09 – гистология, цитология и эмбриология; 14.01.03 – хирургия. В течение длительного периода он являлся главным редактором журналов «Таврический медико-биологический вестник», «Вестник физиотерапии и курортологии», «Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины», членом редакционной коллегии научно-практического журнала «Судебно-медицинская

экспертиза» (Украина), которые включены в перечень профессиональных изданий.

За заслуги А.А. Бабанин награждён Золотой медалью Альберта Швейцера (1998), орденом Украины «За заслуги» III степени (1999), орденом Святого Равноапостольного князя Владимира I степени (2006), орденом Петра Великого I степени (2006), орденом Преподобного Агапита Печерского (2007), памятным знаком и дипломом Общеукраинского проекта «Лучшие заведения медицинского образования Украины» (2007), орденом Святого Луки – архиепископа Крымского (2010), орденом святителя Николая Чудотворца (2012), грамотой митрополита Киевского и всея Украины.

Международным биографическим центром в Кембридже (Англия) по итогам номинации «Ведущие педагоги мира–2008» за вклад в мировой образовательный процесс и личные достижения в области образования А.А. Бабанин зачислен в число ведущих преподавателей мира.

Анатолий Андреевич Бабанин полон сил, энергии и оптимизма. В настоящее время он продолжает плодотворно работать в должности советника ректора Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского по медицинскому образованию и науке.

Администрация, общественность и студенчество вуза желают Анатолию Андреевичу крепкого здоровья, семейного благополучия, творческих успехов и долгих лет жизни.

ОБ АВТОРЕ

Барсуков Николай Петрович, д.м.н., профессор;
e-mail: barzager@mail.ru

AUTHOR INFO

Nikolay P. Barsukov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: barzager@mail.ru