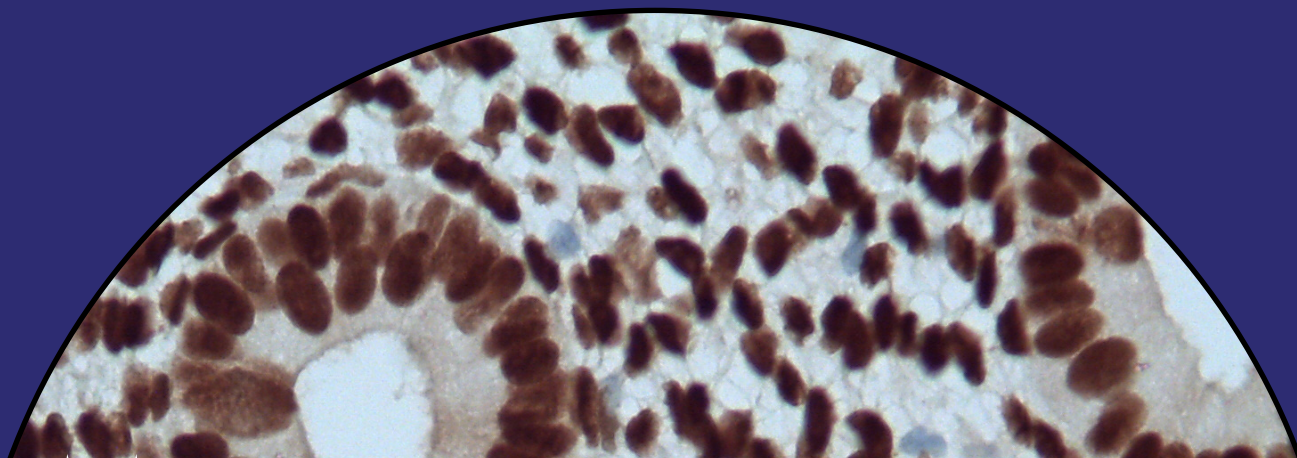


Научно-теоретический
медицинский
журнал

ISSN 1026-3543 (PRINT)
ISSN 2949-2556 (ONLINE)



МОРФОЛОГИЯ

MORPHOLOGY

УЧРЕДИТЕЛЬ

Российская академия медицинских наук

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, Санкт-Петербург,

Аптекарский пер., д. 3,

литера А, помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

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

РЕКЛАМА

Тел.: +7 (968) 545-78-20

E-mail: adv2@eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ

Заведующий редакцией

Филиппова Елена Андреевна

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

Тел.: +7 (965) 012-70-72

Адрес: 127349, Москва,

Шенкурский пр-д, д. 3Б, оф. 311

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию
через интернет:

- <https://j-morphology.com/>

- <https://www.akc.ru/>

- <https://www.pressa-rf.ru/>

ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор), свидетельство о регистрации СМИ
№ 0110212 от 08 февраля 1993 г.

Возрастная категория 16+

ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».

Выпускающий редактор: *Е.Л. Лебедева*

Литературный редактор: *Н.А. Лебедева*

Корректор: *Н.А. Лебедева*

Верстка: *А.Г. Мальцина*

Сдано в набор 25.07.2023.

Подписано в печать 07.08.2023.

Формат 60 × 84%. Печать офсетная. Печ. л. 8.

Усл. печ. л. 7,44. Уч.-изд. л. 4,4.

Тираж 500 экз. Заказ № 3-7205-lv.

Дата выхода в свет 18.08.2023

Отпечатано в ООО «Типография Фурсова».

196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, д. 69.

Тел.: +7 (812) 646-33-77

© ООО «Эко-Вектор», 2023

ISSN 1026-3543 (Print)

ISSN 2949-2556 (Online)

МОРФОЛОГИЯ

Том 160 | Выпуск 3 | 2022

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

БАНИН Виктор Васильевич, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Российская Федерация)

ORCID: 0000-0003-0374-0576

Заместители главного редактора

Клочкова Светлана Валерьевна, д.м.н., проф. (Москва, Российская Федерация)

ORCID: 0000-0003-2041-7607

Обухов Дмитрий Константинович, д.биол.н., проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

ORCID: 0000-0001-7233-0752

Чехонин Владимир Павлович, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Российская Федерация)

ORCID: 0000-0003-4386-7897

Научный редактор

Цехмистренко Татьяна Александровна, д.биол.н., проф. (Москва, Российская Федерация)

ORCID: 0000-0003-2130-9405

Редакционная коллегия

Алексеева Наталия Тимофеевна, д.м.н., проф. (Воронеж, Российская Федерация) ORCID: 0000-0003-1510-8543

Баженов Дмитрий Васильевич, д.м.н., проф. (Тверь, Российская Федерация) ORCID: 0000-0001-5160-7652

Быков Владимир Лазаревич, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация) ORCID: 0000-0002-4152-9774

Гайворонский Иван Васильевич, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация) ORCID: 0000-0003-2531-3807

Карелина Наталья Рафаиловна, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация) ORCID: 0000-0001-9409-8819

Киясов Андрей Павлович, д.м.н., проф. (Казань, Российская Федерация) ORCID: 0000-0003-4460-4140

Козлов Валентин Иванович, д.м.н., проф. (Москва, Российская Федерация) ORCID: 0000-0001-6332-748X

Коржевский Дмитрий Эдуардович, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация) ORCID: 0000-0002-2456-8165

Кузнецов Сергей Львович, д.м.н., проф. (Москва, Российская Федерация) ORCID: 0000-0002-0704-1660

Никитюк Дмитрий Борисович, д.м.н., проф. (Москва, Российская Федерация) ORCID: 0000-0002-4968-4517

Николенко Владимир Николаевич, д.м.н., проф. (Москва, Российская Федерация) ORCID: 0000-0001-9532-9957

Одинцова Ирина Алексеевна, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация) ORCID: 0000-0002-0143-7402

Сесорова Ирина Сергеевна, д.биол.н., проф. (Иваново, Российская Федерация) ORCID: 0000-0001-8993-9927

Слесаренко Наталья Анатольевна, д.биол.н., проф. (Москва, Российская Федерация) ORCID: 0000-0002-8350-5965

Сотников Олег Семёнович, д.биол.н., проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация) ORCID: 0000-0001-6065-3757

Чумасов Евгений Иванович, д.биол.н., проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация) ORCID: 0000-0003-4859-6766

Удочкина Лариса Альбертовна, д.м.н., проф. (Астрахань, Российская Федерация) ORCID: 0000-0001-5016-0633

Шангина Ольга Ратмировна, д.биол.н., проф. (Уфа, Российская Федерация) ORCID: 0000-0003-1686-1254

Редакция не несёт 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».



FOUNDER

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

Phone: +7 (968) 545-78-20
E-mail: adv2@eco-vector.com

EDITORIAL

Executive editor

Elena A. Philippova
E-mail: morphology-spb-msk@eco-vector.com
Phone: +7 (965) 012-70-72
Address: office 311, 3B Shenskursky proezd,
127349 Moscow, 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
Managing Editor: *E.L. Sukhacheva*
Copyeditor: *N.A. Lebedeva*
Proofreader: *N.A. Lebedeva*
Layout editor: *A.G. Maltcina*

ISSN 1026-3543 (Print)
ISSN 2949-2556 (Online)

MORPHOLOGY

Volume 160 | Issue 3 | 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Editor-in-Chief

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

Deputy Editors-in-Chief

Svetlana V. Klochova, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russian Federation)
ORCID: 0000-0003-2041-7607

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

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

Science Editor

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

Dmitry E. Korzhevskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Saint Petersburg, Russian Federation) ORCID: 0000-0002-2456-8165

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

-  Л.М. Михалёва, Л.М. Каппушева, Г.Н. Голухов, К.В. Щербатюк, Д.С. Гуторова,
А.В. Овчинникова, Б.И. Баисова, В.Г. Бреусенко
Прогностическая значимость параметров иммуногистохимического статуса эндометрия
в качестве маркёров терапии гиперплазии эндометрия 139
-  И.И. Малышев, О.В. Альпидовская, Л.П. Романова
Регенерация жизненно важных органов у кроликов и крыс в фетальном периоде 151
- М.В. Санькова, В.Н. Николенко, Л.А. Гридин
Реперные морфометрические детерминанты
как основа безопасности занятий физической культурой. 161
-  Ю.О. Жариков, Р.В. Масленников, А.Н. Гаджиахмедова, Т.С. Жарикова, А.М. Алиева,
В.Н. Николенко, В.Т. Ивашкин
Количественный анализ строения воротной вены печени и селезёночной вены
у людей с разными соматотипами при портальной гипертензии. 171
-  Л.М. Михалёва, А.А. Соломатина, А.И. Гашимова, А.Е. Бирюков, Н.А. Грачева,
С.А. Михалёв, Е.А. Тумасян, П.Д. Исмаилова, В.В. Банин
Рецептивность эндометрия у пациенток репродуктивного возраста
до и после односторонней аднексэктомии по поводу серозной и муцинозной цистаденом яичников 177
- А.А. Якимов, Е.Г. Дмитриева, А.А. Гапонов, А.Г. Сухоросова
Анатомическая характеристика артерии синусно-предсердного узла
проводящей системы сердца взрослого человека. 189

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

-  *Lyudmila M. Mikhaleva, Laura M. Kappusheva, Georgiy N. Golukhov, Kristina V. Shcherbatyuk, Dina S. Gutorova, Anastasiya V. Ovchinnikova, Bella I. Baisova, Valentina G. Breusenko*
Prognostic significance of the immunohistochemical status of the endometrium as markers of therapy for endometrial hyperplasia..... 139
-  *Igor I. Malyshev, Olga V. Alpidovskaya, Lyubov P. Romanova*
Regeneration of vital organs of mammals in fetal period..... 151
- Maria V. Sankova, Vladimir N. Nikolenko, Leonid A. Gridin*
Supporting morphometric determinants as a basis for the physical culture safety 161
-  *Yury O. Zharikov, Roman V. Maslennikov, Aida N. Gadzhiakhmedova, Tatiana S. Zharikova, Aliya M. Aliyeva, Vladimir N. Nikolenko, Vladimir T. Ivashkin*
Quantitative analysis of the structure of the portal vein of the liver and splenic vein in people with different somatotypes in portal hypertension..... 171
-  *Lyudmila M. Mikhaleva, Antonina A. Solomatina, Aysel I. Gashimova, Andrey E. Biryukov, Natalia A. Gracheva, Sergey A. Mikhalev, Elizaveta A. Tumasyan, Parvana J. Ismailova, Victor V. Banin*
Receptive status of the endometrium in patients of reproductive age with serous and mucinous ovarian cystadenoma before and after unilateral adnexectomy..... 177
- Andrei A. Iakimov, Eugeniya G. Dmitrieva, Anton A. Gaponov, Anna G. Sukhorosova*
Anatomical observation of the sinoatrial node artery of the cardiac conduction system in adult humans 189



DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.364510>

Прогностическая значимость параметров иммуногистохимического статуса эндометрия в качестве маркёров терапии гиперплазии эндометрия

Л.М. Михалёва^{1, 2, 3}, Л.М. Каппушева⁴, Г.Н. Голухов^{2, 4}, К.В. Щербатюк⁴, Д.С. Гуторова⁴,
А.В. Овчинникова^{2, 4}, Б.И. Баисова⁴, В.Г. Бреусенко⁴

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация;

² Городская клиническая больница имени академика Г. М. Савельевой № 31 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация;

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация;

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. У пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии актуален вопрос выбора гормонального лечения и прогнозирования ответа на него.

Цель исследования — повысить эффективность гормональной терапии гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с аномальным маточным кровотечением с учётом данных рецептивности и пролиферативной активности эндометрия.

Материалы и методы. Обследованы 179 пациенток репродуктивного возраста с аномальным маточным кровотечением и гиперплазией эндометрия (контрольная группа). После удаления ткани гиперплазии эндометрия проведена гормональная терапия в течение 6 мес: 101 пациентке назначали дидрогестерон в дозе 20 мг/сут, 78 пациенткам — норэтистерона ацетат в дозе 10 мг/сут. Методом иммуногистохимии определена экспрессия ERα, PR, Ki-67 в ткани эндометрия исходно и через 3 мес после окончания лечения. Группу сравнения составили 18 женщин без гинекологической патологии. Для обработки данных применяли методики вариационной статистики, различия между показателями групп пациентов считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. До лечения экспрессия ERα, PR обнаружена в обоих компартментах, Ki-67 — в железах ниже у пациенток с гиперплазией эндометрия по сравнению с женщинами группы сравнения. Ремиссия достигнута у 77 женщин (76,2%) в группе дидрогестерона и у 62 пациенток (79,5%) — в группе норэтистерона ацетата. Исходно ERα в железах и стромах гиперплазии эндометрия ниже, чем в группе сравнения; у резистентных больных — ниже, чем у ответивших на лечение. PR у резистентных больных ниже, чем в группе сравнения, и у женщин, достигших ремиссии. Ki-67 в железах у ответивших на лечение пациенток ниже, чем в группе сравнения, в стромальном компоненте — ниже, чем у резистентных больных. После лечения ERα и PR в обоих компартментах у резистентных больных ниже показателей групп сравнения и ответивших на лечение. Получено уравнение логистической регрессии с совокупностью предикторов: ERα (железы) + PR (железы и строма) + Ki-67 (строма) с потенциальным ответом на терапию 93%.

Заключение. Использование указанной прогностической модели является перспективным. Эффективность терапии будет наблюдаться в 93% случаев.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия; рецепторы к эстрогену; рецепторы к прогестерону; дидрогестерон; норэтистерона ацетат, аномальное маточное кровотечение; иммуногистохимия.

Как цитировать:

Михалёва Л.М., Каппушева Л.М., Голухов Г.Н., Щербатюк К.В., Гуторова Д.С., Овчинникова А.В., Баисова Б.И., Бреусенко В.Г. Прогностическая значимость параметров иммуногистохимического статуса эндометрия в качестве маркёров терапии гиперплазии эндометрия // Морфология. 2022. Т. 160, № 3. С. 139–150. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.364510>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.364510>

Prognostic significance of the immunohistochemical status of the endometrium as markers of therapy for endometrial hyperplasia

Lyudmila M. Mikhaleva^{1, 2, 3}, Laura M. Kappusheva⁴, Georgiy N. Golukhov^{2, 4},
Kristina V. Shcherbatyuk⁴, Dina S. Gutorova⁴, Anstasiya V. Ovchinnikova^{2, 4}, Bella I. Baisova⁴,
Valentina G. Breusenko⁴

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation;

² City Clinical Hospital N 31 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: In patients of reproductive age with endometrial hyperplasia without atypia, hormonal treatment, and prognosis of response remain relevant issues.

AIM: To increase the effectiveness of hormonal therapy for endometrial hyperplasia in patients of reproductive age with abnormal uterine bleeding, considering the receptivity, and proliferative activity of the endometrium.

MATERIALS AND METHODS: A total of 179 patients of reproductive age with abnormal uterine bleeding and endometrial hyperplasia were examined. After the removal of the endometrial tissue, hormonal therapy was performed for 6 months: 101 patients received dydrogesterone 20 mg/day, and 78 patients received norethisterone acetate 10 mg/day. The expression levels of estrogen receptor- α (ER α), progesterone receptor (PR), and Ki67 in the endometrial tissue were determined by immunohistochemistry at baseline and 3 months after the treatment. The comparison group consisted of 18 women without gynecological pathology. Variation statistics methods were used to process the data, the differences between the indicators groups of patients were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS: Before treatment, the expression levels of ER α , PR in both compartments, and Ki-67 in the glands were lower ($p < 0.05$) in the endometrial hyperplasia group than in the control group. Remission was achieved in 77 (76.24%) (dydrogesterone) and 62 (79.49%) (norethisterone acetate) patients. Initially, the expression level of ER α in the glands and stroma of endometrial hyperplasia was lower ($p < 0.05$) than that in the comparison group; the resistant group had a lower ($p < 0.05$) response to treatment. The expression of PR in the resistant group was lower ($p < 0.05$) than that in the comparison group and remission group. The expression level of Ki67 in the response group was lower than that in the comparison group ($p < 0.05$), and the expression in the stroma was lower than that in the resistant group ($p < 0.05$). After treatment in both compartments, the expression levels of ER α and PR were lower in the resistant group than in the comparison group and response group ($p < 0.05$). A logistic regression equation was obtained with a set of predictors: ER α (glands) + PR (glands and stroma) + Ki-67 (stroma) with a potential response to therapy of 93%.

CONCLUSIONS: The specified predictive model is promising. The therapy was effective in 93% of cases.

Keywords: endometrial hyperplasia; abnormal uterine bleeding; immunohistochemistry; estrogen receptors; progesterone receptors; dydrogesterone; norethisterone acetate.

To cite this article:

Mikhaleva LM, Kappusheva LM, Golukhov GN, Shcherbatyuk KV, Gutorova DS, Ovchinnikova AV, Baisova BI, Breusenko VG. Prognostic significance of the immunohistochemical status of the endometrium as markers of therapy for endometrial hyperplasia. *Morphology*. 2022;160(3):139–150.

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.364510>

Received: 29.04.2023

Accepted: 18.05.2023

Published: 07.06.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — это патологическое изменение слизистой оболочки матки, характеризующееся избыточной пролиферацией желёз, их структурным нарушением и, как следствие, увеличением доли железистого компонента относительно стромального [1, 2]. Согласно бинарной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020 года, выделяют две формы патологии: гиперплазия эндометрия (ГЭ) и атипическая ГЭ [3, 4]. Частота ГЭ составляет до 10% в структуре гинекологической заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста [5]. Риск прогрессирования ГЭ до рака эндометрия в течение 20 лет составляет 4,6%, при атипической ГЭ этот показатель в 6 раз выше [6].

Общепринятым на первом этапе терапии является удаление патологической ткани эндометрия с лечебной и диагностической целью. После патоморфологической верификации диагноза решают вопрос о назначении гормональной терапии. На современном уровне стандартом лечения ГЭ являются прогестины. При их использовании регресс происходит в 54,8–97,0% наблюдений [7–9].

Широкая вариабельность ответа на гормональную терапию диктует необходимость разработки прогностических маркёров эффективности терапии и создания алгоритмов персонализированного подбора препаратов [10]. Имеются данные [11–15] о поисках предикторов среди различных маркёров: микроРНК, экспрессия генов рецепторов стероидных гормонов, полиморфизм гена группоспецифического компонента. Наиболее доступными и патогенетически обоснованными параметрами могут являться иммуногистохимические (ИГХ) маркёры: уровень экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону, а также пролиферативный статус эндометрия — Ki-67 [16, 17].

В подавляющем большинстве наблюдений гормональная терапия назначается по стандартной схеме, выбор препарата основывается на данных клинических рекомендаций и личном опыте врача. Поэтому разработка унифицированной формулы прогноза ответа на терапию и параметры выбора препарата являются актуальными.

Цель исследования — оценить прогностический потенциал иммуногистохимических маркёров при терапии гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 179 пациенток репродуктивного возраста с аномальным маточным кровотечением (АМК) и верифицированной ГЭ. Группу сравнения составили 18 женщин без патологии эндометрия, которым была выполнена аспирационная биопсия эндометрия при обследовании по поводу бесплодия (мужской фактор). У всех пациенток отмечен регулярный менструальный

цикл длительностью 28 дней, приём гормональных препаратов не проводился в течение не менее 6 мес.

Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет, наличие АМК, впервые выявленная ГЭ по данным патоморфологического заключения.

Критерии исключения: кровотечения на фоне беременности и после родов, миома матки больших размеров (более 6 нед беременности), гормонсекретирующие образования яичников и гипоталамо-гипофизарной системы, приём гормональных препаратов в течение 6 мес до включения в исследование, коагулопатии.

Возраст больных в обеих группах — от 24 до 45 лет, медиана — 42 года, средний возраст — $38,57 \pm 6,97$ года. Всем пациенткам исходно установлен диагноз АМК: у 129 женщин (72,1%) имелись жалобы на длительные кровяные выделения из половых путей, возникшие после задержки менструации; у 31 (17,3%) — на обильные менструации; у 19 (10,6%) — на межменструальные скудные кровяные выделения. Сопутствующая гинекологическая патология представлена аденомиозом у 80 пациенток (44,7%) и миомой матки малых размеров — у 58 (32,4%). Из экстрагенитальной патологии наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь — у 39 пациенток (21,8%). Избыточный вес (ИМТ >25) отмечен у половины обследованных.

Всем пациенткам проведено стандартное обследование, включая УЗИ органов малого таза на ультразвуковом сканере Voluson 730 Expert (General Electric, США) с трансвагинальным конвексным датчиком, и исследование гормонального профиля (эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, пролактин). У всех пациенток до включения в исследование было получено письменное информированное согласие на участие в нём. Этический комитет ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России одобрил проведение данного исследования (дата заседания — 17.12.2018 г., протокол № 180).

С диагностической и лечебной целью всем пациенткам выполнены гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки. После патоморфологической верификации диагноза назначена гормональная терапия по традиционной схеме — с 5-го по 25-й день менструального цикла в течение 6 мес: 101 пациентке — дидрогестерон в дозе 10 мг 2 раза в сутки (группа 1), 78 женщинам — норэтистерона ацетат в дозе 5 мг 2 раза в сутки (группа 2). В процессе гормональной терапии оценивали переносимость препарата, частоту и выраженность побочных эффектов. Выбор препарата не зависел от возраста, соматического статуса и исходных данных иммуногистохимического исследования (ИГХ); группы были сопоставимы.

Контрольное обследование проводили через 3 и 6 мес после начала терапии и через 3 мес после окончания лечения. Оно включало оценку жалоб, анализ характера менструального цикла, УЗИ органов малого таза.

Через 3 мес после окончания терапии на 7-е сутки менструального цикла выполняли контрольную аспирационную биопсию эндометрия.

Патоморфологическую оценку удалённого эндометрия осуществляли по стандартной методике. Полученный после гистологической проводки в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP300 S (Leica Microsystems, Германия) материал заливали в парафин на автоматической станции Leica EG 1150 (Leica Microsystems, Германия). Гистологические срезы толщиной 4 мм окрашивали гематоксилином и эозином в этой же станции. На гистологических препаратах изучали патоморфологические изменения эндометрия на разных стадиях менструального цикла. (фаза и стадия менструального цикла).

С целью оценки возможных предикторов эффективной терапии 100 пациенткам (54 — из группы 1 и 46 — из группы 2) дополнительно выполнено ИГХ-исследование эндометрия исходно и через 3 мес после окончания терапии по методике, представленной ранее [10]. Дифференцированно в железистом и стромальном компартментах оценили уровень экспрессии рецепторов к эстрогену (ER α), прогестерону (PR), а также Ki-67. ИГХ-исследование проводили в иммуноштейнере BenchMark ULTRA IHC/ISH (Roche, Швейцария), анализировали кроличьи моноклональные первичные антитела к CONFIRM антипрогестероновым рецепторам (PR)-(E2) (Roche, Швейцария), связывающиеся с PR; кроличьи моноклональные первичные антитела к CONFIRM антиэстрогеновым рецепторам (ERA)-(SP1) (Roche, Швейцария), связывающиеся с ER α ; антитела кроличьи моноклональные к маркёру клеточной пролиферации Ki-67, 30-9, клон MIB (Cell Marque Corporation, США). Микроскопическое исследование выполняли на тринокулярном микроскопе Leica DMLB с использованием цифровой камеры Leica DFC 420 (Leica Microsystems, Германия).

Иммуногистохимическую реакцию оценивали количественным и полуколичественным методом стандартным способом: осуществляли подсчёт числа клеток с положительной ядерной экспрессией на 100 клеток в 10 полях зрения при увеличении в 200 раз. Для каждого случая подсчитывали процент ядер, окрашенных с различной степенью интенсивности. При анализе результатов ИГХ-реакций для ER α и PR использовали метод гистологической оценки H-score по формуле: HSCORE = $\sum P(i) \times i$, где i — интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3; $P(i)$ — процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью. В заключение оценивали соответствие уровня экспрессии в железах и строме фазе цикла, указывали степень экспрессии и баллы: 0–10 баллов — отсутствие экспрессии; 11–100 — слабая экспрессия; 101–200 — умеренная экспрессия; 201–300 — выраженная экспрессия.

При исследовании Ki-67 за положительную окраску принимали интенсивное окрашивание ядерных структур тёмно-коричневого цвета. Экспрессию Ki-67 оценивали методом подсчёта количества окрашенных ядер на 100 клеток в трёх полях зрения, значение пролиферативной

активности выражали в процентах. Все исследования проводил один специалист-патолог.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена на ПК с применением пакета статистических программ GraphPad Prism 9.3.0. Данные представлены с использованием стандартной описательной статистики (хи-квадрат), а для сравнения категориальных и непрерывных переменных использовали двухвыборочные t -тесты, различия между показателями групп пациентов считались значимыми при $p < 0,05$.

Обработку данных выполняли с использованием критерия Фишера и U -критерия Манна-Уитни. Для анализа прогностической ценности показателей экспрессии использовали анализ ROC-кривой и вычисление площади под кривыми (AUC) с 95% доверительными интервалами, значениями чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании полученных данных построена прогностическая модель. Её качество по интервальным значениям AUC расценивалось следующим образом: 0,9–1,0 — отличное, 0,8–0,9 — очень хорошее, 0,7–0,8 — хорошее, 0,6–0,7 — среднее и 0,5–0,6 — неудовлетворительное. Для оценки вероятности излечения ГЭ применяли метод бинарной логистической регрессии. Для анализа взаимосвязи между качественным (эффективность терапии) и количественными (уровень экспрессии ER α , PR, Ki-67) признаками использовали модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов.

Вероятность эффективности терапии определяли по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}} \times 100$$

где P — вероятность, что событие произойдёт (ответ на лечение); e — 2,71828182845904 (основание натуральных логарифмов); Y — стандартное уравнение регрессии; где $Y = \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_n \cdot x_n + a$; при этом $x_1, \dots, x_n$ — значения независимых переменных (уровень экспрессии ER α , PR, Ki-67); $\beta_1 \dots \beta_n$ — коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии; a — свободный коэффициент (константа).

При $P < 50\%$ предполагали, что событие не наступит, а при $P > 50\%$ устанавливали наступление события.

При первичном исследовании патологической ткани ГЭ методом иммуногистохимии выявлено, что значения экспрессии ER α в железистом компартменте находились в диапазоне от 165 до 290 баллов и составляли в среднем $227,1 \pm 39,3$ балла, что было статистически значимо ниже данных группы сравнения, где средний показатель соответствовал $283,1 \pm 12,0$ балла. В стромальном компартменте эндометрия экспрессия ER α была от 138 до 285 баллов, в среднем составляла $192,1 \pm 36,8$ балла, что было статистически значимо ниже показателей группы сравнения, где средний показатель составлял $264,4 \pm 10,2$ балла.

Уровень экспрессии ядерных рецепторов прогестерона у пациенток с ГЭ в железистом компартменте колебался от 195 до 285 баллов (среднее значение — $242,4 \pm 29,8$ балла), что было статистически значимо ниже данных группы сравнения ($267,86 \pm 7,90$ балла). В стромальном компартменте экспрессия PR в патологической ткани составляла в среднем $220,4 \pm 24,4$ балла (от 175 до 260) и была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($251,1 \pm 17,5$ балла). Уровень экспрессии Ki-67 у пациенток с ГЭ в железистом компартменте составлял 75–100% (в среднем — $61,80 \pm 20,89\%$), в группе сравнения — $91,43 \pm 8,23\%$, причём последнее значение было статистически значимо выше показателей патологической ткани ГЭ. В стромальном компартменте этот показатель колебался от 5 до 73% в среднем составлял $38,8 \pm 21,7\%$, в группе сравнения — $31,1 \pm 17,8\%$, различия не достигли порога статистической значимости.

Гормональная терапия у всех пациенток проведена в полном объёме. Используемые препараты хорошо переносились. Ведущим нежелательным явлением стало увеличение массы тела на $2,32 \pm 0,40$ кг (в среднем) у 3 пациенток группы 1 и у 25 — группы 2, что ассоциировалось с отёчностью и повышенным аппетитом. На момент

окончания терапии пациентки вернулись к исходной массе тела. 7 пациенток (9%) группы 2 беспокоила умеренная тошнота, при этом побочные эффекты не снижали приверженность лечению. Гормональный профиль по результатам проведённого нами обследования у всех пациенток не изменился.

Ретроспективно пациентки были дополнительно разделены на подгруппы: с эффектом от лечения (патоморфологически нормальный эндометрий средней стадии фазы пролиферации) и резистентные (гистологически верифицированная ГЭ). Полный ответ наблюдался у 77 пациенток (76,2%) группы 1 и у 62 (79,5%) — группы 2; резистентность диагностирована у 24 (23,8%) и 16 пациенток (20,5%) соответственно. Процент больных, ответивших на терапию, был сопоставим в группах 1 и 2.

Результаты ИГХ-экспрессии ERα в железистом и стромальном компартментах эндометрия у пациенток, ответивших на лечение и без эффекта от терапии, до и после лечения, а также в группе сравнения представлены на рис. 1. Уровень экспрессии ERα в железистом и стромальном компартментах у обследованных пациенток всех групп исходно был ниже показателей группы сравнения. В железистом компартменте у резистентных больных (как

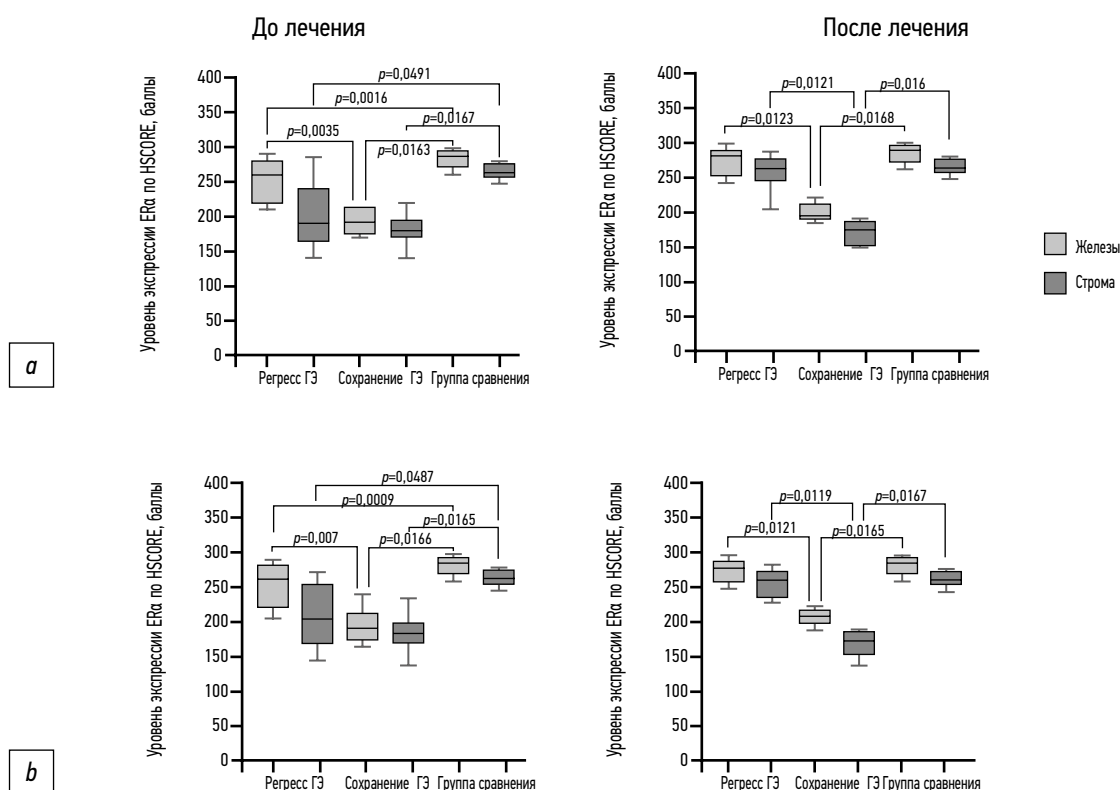


Рис. 1. Уровень иммуногистохимической экспрессии ERα в стромальном и железистом компартментах эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия (ГЭ) без атипии и аномальным маточным кровотечением: а — дидрогестерон (группа 1); б — норэтистерона ацетат (группа 2).

Fig. 1. The level of immunohistochemical expression of ERα in the stromal and glandular compartments of the endometrium in patients of reproductive age with endometrial hyperplasia without atypia and abnormal uterine bleeding: а — dydrogesterone (group 1); б — norethisterone acetate (group 2).

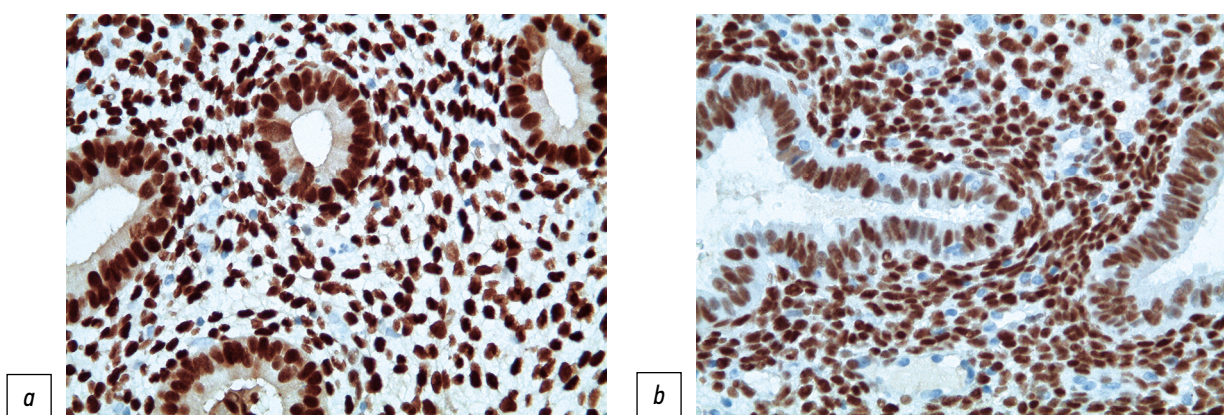


Рис. 2. Иммуногистохимическая экспрессия ERα в ткани гиперплазии эндометрия без атипии исходно в группе с эффективной терапией (а), неэффективной терапией (б) (ИГХ, $\times 400$).

Fig. 2. Immunohistochemical expression of ERα in endometrial hyperplasia tissue without atypia initially in the group with effective therapy (a), ineffective therapy (b) (IHC, $\times 400$).

группы 1, так и группы 2) он был статистически значимо ниже показателей пациентов, ответивших на лечение.

На рис. 2 представлены микрофотографии гистологических препаратов ткани эндометрия, полученных исходно у пациенток с ГЭ без атипии: ответивших на лечение и резистентных (ИГХ-окрашивание на ERα, увеличение $\times 400$).

Результаты анализа ядерных рецепторов к прогестерону в строме и железах эндометрия у обследуемых пациенток представлены на рис. 3. Уровень экспрессии ядерных рецепторов к прогестерону в двух компартментах у ответивших на лечение пациенток из групп 1 и 2 исходно был сопоставим с показателями группы сравнения,

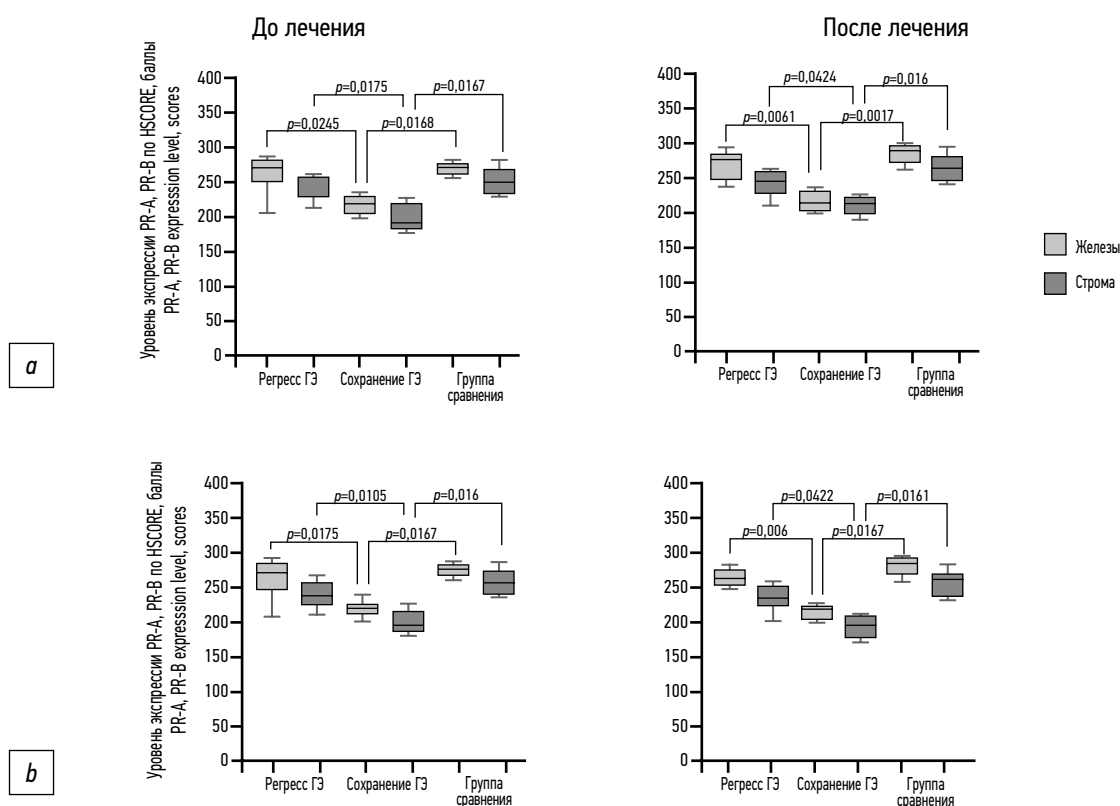


Рис. 3. Уровень иммуногистохимической экспрессии к рецепторам прогестерона в стромальных и железистых компартментах эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия (ГЭ) без атипии и аномальным маточным кровотечением: а — дидрогестерон (группа 1); б — норэтистерона ацетат (группа 2).

Fig. 3. The level of immunohistochemical expression of progesterone receptors in the stromal and glandular compartments of the endometrium in patients of reproductive age with endometrial hyperplasia without atypia and abnormal uterine bleeding: a — dydrogesterone (group 1); b — norethisterone acetate (group 2).

в у резистентных больных из групп 1 и 2 он был статистически значимо ниже показателей в группе сравнения и у пациенток, достигших ремиссии.

На рис. 4 представлены микрофотографии иммуногистохимической реакции эндометрия с маркёром прогестероновых рецепторов, полученных исходно у пациенток с ГЭ без атипии: ответивших на лечение и резистентных больных, а также группы сравнения (ИГХ-окрашивание на PR, увеличение $\times 400$).

При анализе данных экспрессии индекса пролиферации Ki-67 в обоих компартментах эндометрия (рис. 5) выявлено, что уровень экспрессии Ki-67 в железистом компартменте у ответивших на лечение пациенток групп 1 и 2 исходно был ниже, чем в группе сравнения, в стромальном компартменте — ниже, чем у резистентных больных.

На рис. 6 представлены микрофотографии иммуногистохимической реакции с маркёром Ki-67 в ткани эндометрия, полученной до лечения у пациенток с ГЭ без атипии: ответивших на лечение и резистентных, а также группы сравнения (ИГХ-окрашивание с Ki-67, увеличение $\times 400$).

После лечения в обоих компартментах (в группах 1 и 2) уровень экспрессии ER α и PR среди резистентных больных был статистически значимо ниже показателей в группе сравнения и у пациенток, ответивших на лечение (см. рис. 1, 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациенток с неэффективностью лечения гестагенами выявлен более низкий уровень экспрессии ER α в железах, а PR — в строме и в железах эндометрия, а также

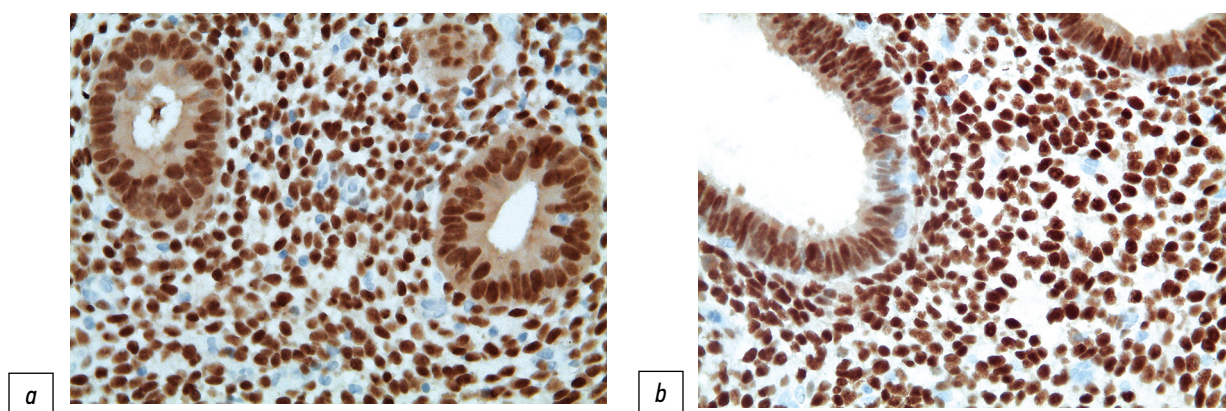


Рис. 4. Иммуногистохимическая экспрессия PR в ткани гиперплазии эндометрия без атипии исходно в группе с эффективной терапией (а), неэффективной терапией (б) (ИГХ, $\times 400$).

Fig. 4. Immunohistochemical expression of PR in the tissue of endometrial hyperplasia without atypia initially in the group with effective therapy (a), ineffective therapy (b) and in the comparison group (c) (IHC, $\times 400$).

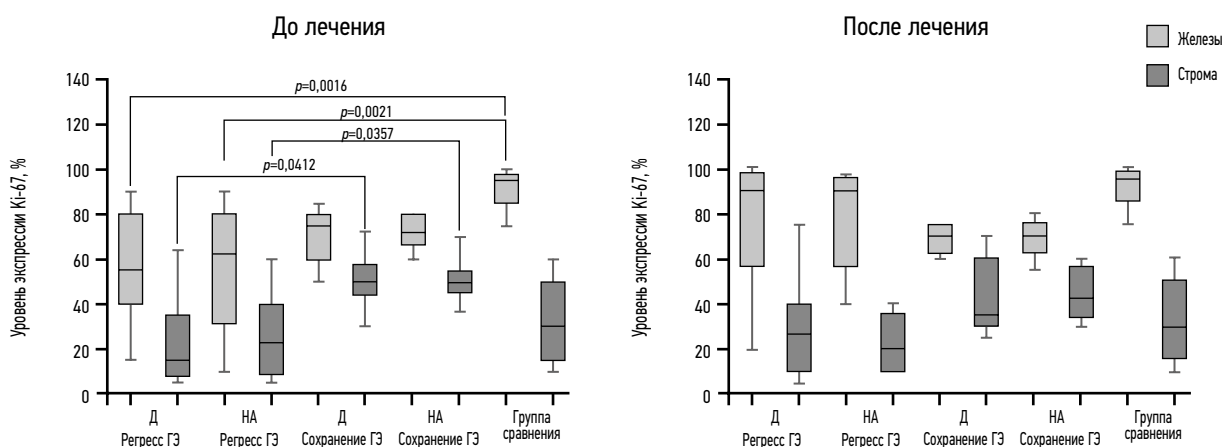


Рис. 5. Уровень иммуногистохимической экспрессии Ki-67 в стромальных и железистых клетках эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия (ГЭ) без атипии и аномальным маточным кровотечением. Д — дидрогестерон (группа 1); НА — норэтистерона ацетат (группа 2).

Fig. 5. The level of immunohistochemical expression of Ki-67 in stromal and glandular cells of the endometrium in patients of reproductive age with endometrial hyperplasia without atypia and abnormal uterine bleeding. Д — dydrogesterone (group 1); НА — norethisterone acetate (group 2).

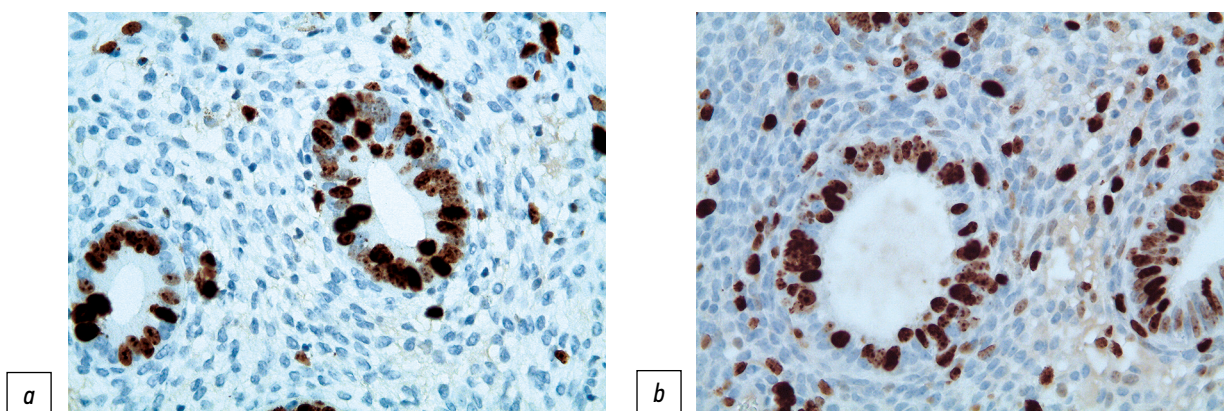


Рис. 6. Иммуногистохимическая реакция с маркером Ki-67 в ткани гиперплазии эндометрия без атипии исходно в группе с эффективной терапией (а), неэффективной терапией (б) (ИГХ, $\times 400$).

Fig. 6. Immunohistochemical reaction with the Ki-67 marker in endometrial hyperplasia tissue without atypia initially in the group with effective therapy (a), ineffective therapy (b) (IHC, $\times 400$).

повышенный уровень экспрессии Ki-67 в строме эндометрия до лечения по сравнению с пациентками, достигшими ремиссии заболевания. Указанный факт позволяет предположить вероятную прогностическую значимость данных маркеров при выборе терапии гестагенами. Для анализа этого предположения был проведён ROC-анализ данных каждого маркера в отдельности в группе 1 и группе 2 (рис. 7). Площадь под кривой свидетельствует о том, что прогнозирование результатов теста по всем показателям (ER α , PR, Ki-67) является точным и прогностическая значимость этих предикторов оценивается как «очень хорошая».

Известно о взаимном влиянии стероидных гормонов на экспрессию рецепторов, поэтому мы исследовали связь

между маркерами. Для этого были построены уравнения логистической регрессии с использованием отобранных ИГХ-маркеров в различных комбинациях, а также с включением в модель препарата, применяемого при лечении. Выявлено, что на прогностическую способность модели не влияет выбор препарата. Это означает, что эффективность терапии в нашей выборке зависела только от исходных параметров пациентки: уровня экспрессии ER α в железах, PR — в строме и в железах эндометрия, Ki-67 — в строме эндометрия.

В табл. 1 отражены сравнительные результаты построенных моделей с включением отобранных предикторов, по которым можно проследить динамику прогностической ценности модели исходя из комбинации предикторов.

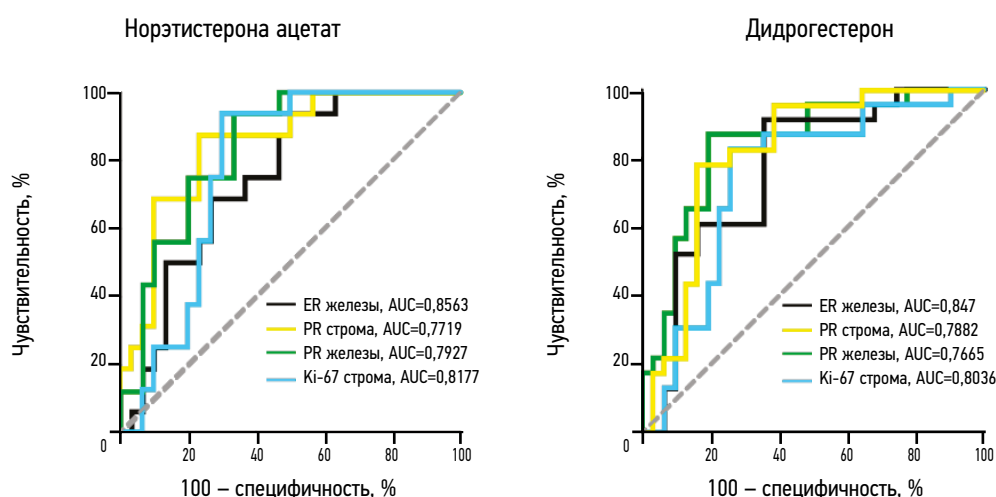


Рис. 7. ROC-кривые референсных значений экспрессии ER α в железах, PR — в строме и в железах эндометрия, экспрессии Ki-67 — в строме для пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии и аномальным маточным кровотечением.

Fig. 7. ROC-curves of reference values of ER α expression in the glands, PR stroma and endometrial glands, Ki-67 expression in the stroma for patients with endometrial hyperplasia without atypia and abnormal uterine bleeding.

Таблица 1. Сравнительная характеристика моделей логистической регрессии с включением разных комбинаций предикторов**Table 1.** Comparative characteristics of logistic regression models with the inclusion of different combinations of predictors

Комбинация предикторов	AUC	Процент верного прогноза эффективности	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	p
ERα (железы) + Ki-67 (строма)	0,9140	89,0	87,18	90,16	<0,0001
ERα (железы) + PR (железы) + Ki-67 (строма)	0,9601	90,0	89,74	90,16	<0,0001
ERα (железы) + PR (железы и строма) + Ki-67 (строма)	0,9689	93,0	89,74	95,08	<0,0001

Наибольшей прогностической значимостью обладает комбинация значений экспрессии ERα (железы) + PR (железы и строма) + Ki-67 (строма).

Выбранное уравнение обладает наибольшей прогностической ценностью совокупности предикторов (процент верного прогноза эффективности — 93%), а также высокой чувствительностью и специфичностью модели.

Уравнение имело следующий окончательный вид:

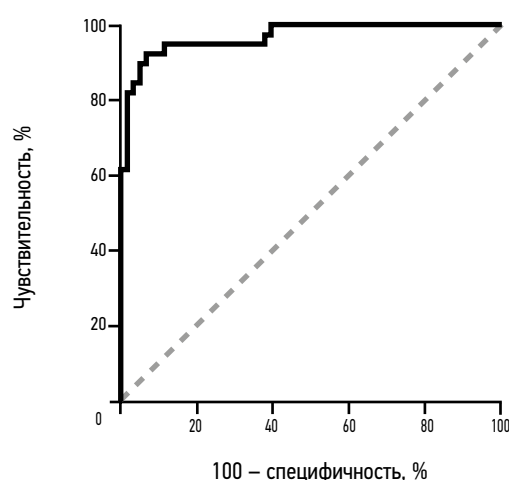
$$P = \frac{\exp(-37,10 + 0,083 \times X_1 + 0,044 \times X_2 + 0,06 \times X_3 - 0,081 \times X_4)}{1 + \exp(-37,10 + 0,083 \times X_1 + 0,044 \times X_2 + 0,06 \times X_3 - 0,081 \times X_4)} \times 100$$

где P — вероятность эффекта от терапии, %; X_1 — экспрессия ERα (железы); X_2 — экспрессия PR (железы); X_3 — экспрессия PR (строма); X_4 — экспрессия Ki-67 (строма); $-37,10$ — свободный член уравнения.

Для оценки вероятности эффективности лечения необходимо подставить в приведённую выше формулу значения переменных и получить вероятность наступления выздоровления. При $P < 50\%$ предполагаем, что событие не наступит, а при $P > 50\%$ — что наступит.

Выполнена проверка полученной модели на предмет её прогностической значимости. Для этого проведён ROC-анализ (рис. 8).

ROC-кривая характеризовалась значением $AUC = 0,969 \pm 0,016$ (95% ДИ: 0,938–1,000),

**Рис. 8.** ROC-кривая модели.**Fig. 8.** ROC-curve of the model.

чувствительность — 89,74%, специфичность — 95,08%, т.е. прогнозирование результатов теста является точным и прогностическая способность модели оценивается как «отличная».

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным исследований [7–9], эффективность различных схем гестагенотерапии варьирует в широких пределах — 54,8–97,0%. Причина такой вариативности может быть обусловлена индивидуальным различием представленности рецепторов половых стероидных гормонов в патологической ткани эндометрия. В исследовании [16] доказано, что высокая рецептивность эндометрия ассоциирована с высокой чувствительностью патологической ткани к гормональной терапии. Однако не наблюдается прямой зависимости ответа на лечение с уровнем экспрессии только прогестероновых рецепторов. Известно, что экспрессия PRA коррелирует со степенью экспрессии ERα [18]. Сочетанное изучение уровня экспрессии ядерных рецепторов к эстрагенам и прогестерону также не дало однозначных ответов в отношении эффективности терапии [19]. Важным остаётся определение уровня экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов дифференцированно в железистом и стромальном компартментах патологической ткани ГЭ. А.Л. Унанян и соавт. [20] показано, что более выраженным изменениям чувствительности подвержена строма, и это отражает важность микроокружения патологической ткани. Однако, как было сказано выше, определение экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону (даже дифференцированно в двух компартментах ГЭ) не позволило с высокой долей вероятности определить вероятность ответа на гестагенотерапию [19]. В нашем исследовании помимо рецептивности патологической ткани мы изучали степень пролиферативной активности ткани ГЭ (уровень Ki-67) и выявили, что одномоментное определение уровня экспрессии ERα (железы) + PR (железы и строма) + Ki-67 (строма) позволяет определить эффективность терапии в 93% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетанное определение уровня экспрессии трёх параметров в двух компартментах патологической ткани (ERα

(железы) + PR (железы и строма) + Ki-67 (строма)) — надёжный предиктор ответа на терапию. Использование предложенной модели прогнозирования позволит определить потенциальную эффективность терапии до её начала и отбирать только тех пациенток, кому гормональная терапия данными препаратами показана, что является основополагающим принципом персонализированной терапии.

Варианты лечения пациенток, которые прогностически не ответят на данный вариант терапии, требуют дальнейшего изучения и разработки иных подходов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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. 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). Наибольший вклад распределён следующим образом: Л.М. Михалёва — концепция и дизайн исследования, написание текста и редактирование статьи; Л.М. Каппушева — курация пациенток, написание текста и редактирование статьи; Г.Н. Голухов — курация пациенток, редактирование статьи; К.В. Щербатюк — сбор

и обработка материала, написание текста и редактирование статьи; Д.С. Гуторова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; А.В. Овчинникова — статистическая обработка, обзор литературы; Б.И. Баисова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; В.Г. Бреусенко — написание текста и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. 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 and agree to be accountable for all aspects of the work.

L.M. Mikhaleva — concept and design of the study, writing the text and editing the article; L.M. Kappusheva — curation, writing the text and editing the article; G.N. Golukhov — curation, editing the article; K.V. Shcherbatyuk — data collection and processing, writing the text and editing the article; D.S. Gutorova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; A.V. Ovchinnikova — literature review, statistical processing of the data; V.G. Breusenko — writing the text and editing the article; B.I. Baisova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cree I.A., White V.A., Indave B.I., Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours // *Histopathology*. 2020. Vol. 76, N 1. P. 151–156. doi: 10.1111/his.13977
2. Dore M., Filoche S., Danielson K., Henry C. Efficacy of the LNG-IUS for treatment of endometrial hyperplasia and early stage endometrial cancer: can biomarkers predict response? // *Gynecol Oncol Rep*. 2021. Vol. 36. P. 100732. doi: 10.1016/j.gore.2021.100732
3. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Орехов Р.Е., и др. Профилактика гиперплазий эндометрия в репродуктивном периоде // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022. Т. 21, № 1. С. 101–106. doi: 10.20953/1726-1678-2022-1-101-106
4. WHO classification of tumours. Female genital tumours, WHO classification of tumours. Vol. 4. 5th ed. Lyon : IARC Press, 2020.
5. Чернуха Г.Е., Иванов И.А., Эфендиева З.Н., и др. Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения // *Гинекология*. 2018. Т. 20, № 2. С. 14–18. doi: 10.26442/2079-5696_2018.2.14-18
6. Lacey J.V. Jr, Sherman M.E., Rush B.B., et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia // *J Clin Oncol*. 2010. Vol. 28, N 5. P. 788–792. doi: 10.1200/JCO.2009.24.1315
7. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia // *J Gynecol Oncol*. 2016. Vol. 27, N 1. P. e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8
8. Nooh A.M., Abdeldayem H.M., Gurbash E.F., et al. Depo-provera versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia // *Reprod Sci*. 2016. Vol. 23, N 4. P. 448–454. doi: 10.1177/1933719115623643
9. Nees L.K., Heublein S., Steinmacher S., et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer // *Arch Gynecol Obstet*. 2022. Vol. 306, N 2. P. 407–421. doi: 10.1007/s00404-021-06380-5
10. Каппушева Л.М., Михалёва Л.М., Голухов Г.Н., и др. Иммуногистохимическая оценка эффективности терапии прогестинами пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и гиперплазией эндометрия без атипии // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022. Т. 21, № 2. С. 18–24. doi: 10.20953/1726-1678-2022-2-18-24
11. Lin C.Y., Wu R.C., Yang L.Y., et al. MicroRNAs as predictors of future uterine malignancy in endometrial hyperplasia without atypia // *J Pers Med*. 2022. Vol. 12. P. 311. doi: 10.3390/jpm12020311
12. Пономаренко И.В., Верзилина И.Н., Сорокина И.Н., и др. Полиморфизм rs222003 гена GC как предиктор развития гиперплазии эндометрия // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019. Vol. 18, N 6. P. 28–33. doi: 10.20953/1726-1678-2019-6-28-33
13. Hutt S., Taylor A., Ellis P., et al. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review // *Acta Oncol*. 2019. Vol. 58, N 3. P. 342–352. doi: 10.1080/0284186X.2018.1540886

14. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Карева Е.Н., и др. Изучение роли экспрессии генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в возникновении пролиферативных процессов в эндометрии для решения вопроса о тактике ведения больных с указанными патологическими изменениями эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. Т. 18, № 6. С. 17–24. doi: 10.17116/rosakush20181806117

15. Михалева Л.М., Пацап О.И., Безуглова Т.В., и др. Новые клинико-морфологические предикторы неопластической трансформации у пациенток с эндометриоидными кистами яичников // Клиническая и экспериментальная морфология. 2021. Т. 10, № 1. С. 21–32. doi: 10.31088/CEM2021.10.1.21-32

16. Neal A.S., Nunez M., Lai T., et al. Expression of stromal progesterone receptor and differential methylation patterns in the endometrium may correlate with response to progesterone therapy in endometrial complex atypical hyperplasia // *Reprod Sci*. 2020. Vol. 27, N 9. P. 1778–1790. doi: 10.1007/s43032-020-00175-w

REFERENCES

1. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151–156. doi: 10.1111/his.13977

2. Dore M, Filoche S, Danielson K, Henry C. Efficacy of the LNG-IUS for treatment of endometrial hyperplasia and early stage endometrial cancer: can biomarkers predict response? *Gynecol Oncol Rep*. 2021;36:100732. doi: 10.1016/j.gore.2021.100732

3. Orazov MR, Mikhaleva LM, Orekhov RE, et al. Prevention of endometrial hyperplasia in women of reproductive age. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2022;21(1):101–106. (In Russ). doi: 10.20953/1726-1678-2022-1-101-106

4. WHO classification of tumours. *Female genital tumours, WHO classification of tumours, Vol. 4. 5th ed*. Lyon: IARC Press; 2020.

5. Chernukha GE, Ivanov IA, Efendieva ZN, et al. Etiological structure and diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Gynecology*. 2018;20(2):14–18. (In Russ). doi: 10.26442/2079-5696_2018.2.14-18

6. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):788–792. doi: 10.1200/JCO.2009.24.1315

7. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(1):e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8

8. Nooh AM, Abdeldayem HM, Gurbash EF, et al. Depo-provera versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci*. 2016;23(4):448–454. doi: 10.1177/1933719115623643

9. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(2):407–421. doi: 10.1007/s00404-021-06380-5

10. Kappusheva LM, Mikhaleva LM, Golukhov GN, et al. Immunohistochemical evaluation of the efficacy of therapy in female patients of reproductive age with abnormal uterine bleeding and endometrial hyperplasia. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2022;21:2:18–24. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush20222205122

11. Lin CY, Wu RC, Yang LY, et al. MicroRNAs as predictors of future uterine malignancy in endometrial hyperplasia without atypia. *J Pers Med*. 2022;12:311. doi: 10.3390/jpm12020311

17. Михалева Л.М., Соломатина А.А., Курцер М.А., и др. Иммуногистохимический фенотип рецидивирующих эндометриоидных образований яичников // Клиническая и экспериментальная морфология. 2017. № 4. С. 15–21.

18. Kreizman-Shefer H, Pricop J, Goldman S, et al. Distribution of estrogen and progesterone receptors isoforms in endometrial cancer // *Diagn Pathol*. 2014. Vol. 9. P. 77. doi: 10.1186/1746-1596-9-77

19. Raffone A, Travaglini A, Saccone G, et al. Should progesterone and estrogen receptors be assessed for predicting the response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019. Vol. 98, N 8. P. 976–987. doi: 10.1111/aogs.13586

20. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Д.В. Бабуринов. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста // РМЖ «Медицинское обозрение». 2018. № 1. С. 67–71.

12. Ponomarenko IV, Verzhilina IN, Sorokina IN, et al. Polymorphism rs222003 of GC gene as a predictor of endometrial hyperplasia. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(6):28–33. (In Russ). doi: 10.20953/1726-1678-2019-6-28-33

13. Hutt S, Tailor A, Ellis P, et al. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol*. 2019;58(3):342–352. doi: 10.1080/0284186X.2018.1540886

14. Savelyeva GM, Breusenko VG, Kareva EN, et al. Investigation of the role of estrogen receptor and progesterone receptor gene expressions in the occurrence of endometrial proliferative processes to address the issue of management tactics for patients with these pathological changes in the endometrium. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(6):1724. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush20181806117

15. Mikhaleva LM, Patsap OI, Bezuglova TV, et al. Novel clinical and morphological predictors of malignancy in patients with ovarian endometrioid cysts. *Clinical and Experimental Morphology*. 2021;10(1):21–32. (In Russ). doi: 10.31088/CEM2021.10.1.21-32

16. Neal AS, Nunez M, Lai T, et al. Expression of stromal progesterone receptor and differential methylation patterns in the endometrium may correlate with response to progesterone therapy in endometrial complex atypical hyperplasia. *Reprod Sci*. 2020;27(9):1778–1790. doi: 10.1007/s43032-020-00175-w

17. Mikhaleva LM, Solomatina AA, Kurtser MA, et al. Immunohistochemical phenotype of recurrent ovarian endometriomas. *Clinical and Experimental Morphology*. 2017;4(24):15–21. (In Russ).

18. Kreizman-Shefer H, Pricop J, Goldman S, et al. Distribution of estrogen and progesterone receptors isoforms in endometrial cancer. *Diagn Pathol*. 2014;9:77. doi: 10.1186/1746-1596-9-77

19. Raffone A, Travaglini A, Saccone G, et al. Should progesterone and estrogen receptors be assessed for predicting the response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(8):976–987. doi: 10.1111/aogs.13586

20. Unanjan AL, Sidorova IS, Kogan EA, Baburin DV. Clinico-pathogenetic features of hyperplastic endometrial processes in women of perimenopausal age. *RMJ. Medical Review*. 2018;1(1):67–71. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

*** Щербатюк Кристина Владимировна;**

адрес: Российская Федерация, 119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1;

ORCID: 0000-0002-3773-6041;

e-mail: kv_shcherbatyuk@mail.ru

Михалёва Людмила Михайловна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН;

ORCID: 0000-0003-2052-914X;

eLibrary SPIN: 2086-7513;

e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Каппушева Лаура Магомедовна, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0003-2804-2870;

eLibrary SPIN: 1391-4794;

e-mail: laura60@mail.ru

Голухов Георгий Натанович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН;

ORCID: 0000-0002-0161-005X;

eLibrary SPIN: 5414-2026;

e-mail: info@gkb-31.ru

Гуторова Дина Сергеевна;

ORCID: 0000-0002-3597-2681;

eLibrary SPIN: 5809-1930;

e-mail: gutorova-d@rambler.ru

Овчинникова Анастасия Владимировна, к.м.н.;

ORCID: 0000-0003-2601-8674;

e-mail: a.ovchinnikova92@mail.ru

Баисова Белла Исаевна, к.м.н., доцент;

e-mail: agpf.gms@gmail.com

Бреусенко Валентина Григорьевна, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0001-6999-4654;

eLibrary SPIN: 8006-4445;

e-mail: Breusenkovg@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*** Kristina V. Shcherbatyuk**, MD;

address: 1 4th Dobryninskij pereulok, 119049 Moscow, Russian Federation;

ORCID: 0000-0002-3773-6041;

e-mail: kv_shcherbatyuk@mail.ru

Lyudmila M. Mikhaleva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0003-2052-914X;

eLibrary SPIN: 2086-7513;

e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Laura M. Kappusheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-2804-2870;

eLibrary SPIN: 1391-4794;

e-mail: laura60@mail.ru

Georgiy N. Golukhov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0002-0161-005X;

eLibrary SPIN: 5414-2026;

e-mail: info@gkb-31.ru

Dina S. Gutorova;

ORCID: 0000-0002-3597-2681;

eLibrary SPIN: 5809-1930;

e-mail: gutorova-d@rambler.ru

Anstasiya V. Ovchinnikova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-2601-8674;

e-mail: a.ovchinnikova92@mail.ru

Bella I. Baisova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;

e-mail: agpf.gms@gmail.com

Valentina G. Breusenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-6999-4654;

eLibrary SPIN: 8006-4445;

e-mail: Breusenkovg@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.321706>

Регенерация жизненно важных органов у кроликов и крыс в фетальном периоде

И.И. Малышев¹, О.В. Альпидовская², Л.П. Романова²¹ Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Российская Федерация;² Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Актуальность работы обусловлена важностью проблемы фетальной регенерации патологически изменённых органов у млекопитающих для фундаментальной науки и практической медицины.

Цель исследования — изучить регенеративный потенциал сердечной, мозговой ткани и ткани печени плодов млекопитающих в ходе внутриутробного развития после механической травмы.

Материалы и методы. В качестве экспериментальных животных были взяты 12 половозрелых самок кроликов породы шиншилла массой тела 3900–4350 г и 30 белых беспородных самок крыс массой тела 265–280 г. Плодам кроликов ($n=50$) наносили механическую травму сердца и головного мозга, а плодам крыс ($n=84$) — аналогичное повреждение печени. Оперированные плоды выводили из эксперимента в сроки 1, 3, 5, 7, 9, 11, 15 и 30 сут после операции. Работы проводили с использованием гистологических, морфометрических, электронно-микроскопической и иммуногистохимической методик.

Результаты. В исходе заживления механической травмы сердца плодов кроликов произошло полное восстановление погибшего участка. В печени плодов крыс полноценной регенерации не происходило, имело место лишь уменьшение участка фиброза, возникшего на месте погибшей ткани. Головной мозг плодов кроликов к полноценному восстановлению был не способен, на месте погибшей ткани возникал глиальный рубец. Различие в исходах заживления повреждённых органов у плодов связывают с отсутствием в сердце плодов кроликов экссудативной реакции на травму, в то время как у плодов крыс эта реакция на момент повреждения имела место. В нервной ткани фиксировали активацию белково-синтетической функции нейроцитов, что расценивалось как признак внутриклеточной регенерации.

Заключение. Полученные результаты дают основание полагать, что жизненно важные органы плодов млекопитающих имеют высокие регенеративные потенции.

Ключевые слова: крысы; кролики; сердце; головной мозг; печень; фетальная регенерация.

Как цитировать:

Малышев И.И., Альпидовская О.В., Романова Л.П. Регенерация жизненно важных органов у кроликов и крыс в фетальном периоде // Морфология. 2022. Т. 160, № 3. С. 151–159. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.321706>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.321706>

Regeneration of vital organs of mammals in fetal period

Igor I. Malyshev¹, Olga V. Alpidovskaya², Lyubov P. Romanova²

¹ Mari State University, Yoshkar-Ola, Russian Federation;

² I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: This study is relevant owing to the importance of fetal regeneration of pathologically altered organs in mammals for fundamental science and practical medicine.

AIM: To elucidate the regenerative potential of the cardiac, brain, and liver tissues in fetuses during fetal development following mechanical trauma.

MATERIALS AND METHODS: As experimental animals, 12 mature female chinchilla rabbits weighing 3900–4350 g and 30 outbred female rats weighing 265–280 g were examined. Mechanical trauma to the heart and brain was inflicted on rabbit fetuses ($n=50$) and to the liver of rat fetuses. The operated fetuses ($n=84$) were withdrawn from the experiment 1, 3, 5, 7, 9, 11, 15, and 30 days after the operation. Histological, morphometric, electron microscopic, and immunohistochemical methods were employed.

RESULTS: Following the healing of mechanical trauma in the heart of rabbit fetuses, the necrotic area was completely restored. In rate fetuses, the liver did not fully regenerate, and the fibrotic area at the site of the dead tissue only decreased. The brain of rabbit fetuses did not fully recover, and a glial scar appeared in the place of the dead tissue. The difference in the healing outcomes of organ damage in fetuses is associated with the absence of an exudative reaction to injury in the heart of rabbit fetuses, whereas in rat fetuses, this reaction occurred during injury. In the nervous tissue, the activation of the protein synthetic function of neurocytes was recorded, which can be regarded as a sign of intracellular regeneration.

CONCLUSIONS: The results suggest that the vital organs of mammalian fetuses have high regenerative potencies.

Keywords: rats; rabbits; heart; brain; liver; fetal regeneration.

To cite this article:

Malyshev II, Alpidovskaya OV, Romanova LP. Regeneration of vital organs of mammals in fetal period. *Morphology*. 2022;160(3):151–159.

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.321706>

ОБОСНОВАНИЕ

Создание методик (оперативное вмешательство, физические воздействия), влияющих на ход репарации жизненно важных органов [1–4], — перспективное направление науки. У плодов, особенно на ранних стадиях беременности, выявлены высокие регенеративные свойства тканей, например кожи, которая отлично регенерирует без рубца [5, 6], сухожилий и конечностей [7, 8], тонкого кишечника (у кроликов) [9], почек (у крыс) [10]. Есть данные, что эндогенные кардиомиоциты плода у низших млекопитающих также способны к регенерации при повреждении сердца [11–15]. Разработанные методики легли в основу нового направления в клинической медицине — фетальной хирургии [13, 14]. В эксперименте современная фетальная хирургия позволяет осуществлять щадящие травмирующие воздействия на плод, обеспечивая ему и матери выживание после вмешательства.

Цель исследования — изучить регенеративный потенциал сердечной, мозговой ткани и ткани печени у плодов в ходе внутриутробного развития после механической травмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве экспериментальных животных были взяты 12 половозрелых самок кроликов породы шиншилла массой тела 3900–4350 г и 30 белых беспородных самок крыс массой тела 265–280 г. Плоды кроликов ($n=50$) использовали для изучения регенерации сердца и головного мозга, так как эти органы на 19–21-е сутки внутриутробного развития достигали значительных размеров, что облегчало нанесение им стереотипного механического повреждения. Изучение регенеративных процессов в мозгу и сердце плодов крыс ($n=84$) затруднено из-за их небольших размеров, но размеры печени позволяли исследовать последствия её механического повреждения.

Для изучения регенерации сердечной и мозговой ткани у плодов кроликов использовали оригинальную методику нанесения органу стереотипной механической травмы [15]. В результате фетального хирургического вмешательства травму сердца наносили путём прокалывания стальной иглой диаметром 1,5 мм передней грудной стенки плода на уровне 4–6-го межреберья. Плоды для гистологического исследования извлекали повторной лапаротомией; из эксперимента их выводили ежедневно в сроки от одних до шести суток от начала эксперимента с помощью зоветилового наркоза (из расчёта 5 мг на 100 г массы тела).

Сердца отдельных плодов исследовали на 9-е и 11-е сутки от начала эксперимента. Контролем служили сердца новорождённых крольчат ($n=25$), которым повреждение сердца иглой с ограничителем осуществляли через переднюю грудную стенку в первые сутки после рождения.

Травмирование головного мозга плодов кроликов осуществляли по той же методике иглой с ограничителем, прокалывая голову плода в верхней части теменной области, отступив на 1 мм правее от средней линии.

Для гистологического исследования оперированные плоды извлекали из матки лапаротомией. Всего было получено 78 плодов с повреждением мозга, их выводили из эксперимента зоветиловым наркозом ежедневно в сроки от 1-х до 6-х суток, затем на 7-е и 9-е сутки. Контролем была ткань головного мозга новорождённых крольчат, которым в 1-й день жизни стальной иглой с ограничителем выполняли прокол мозга через кожу и кости черепа в том же месте, что и у плодов ($n=40$).

Самки операцию переносили хорошо. Спустя 1,5–2,0 мес они снова беременели и рожали здоровых крольчат (некоторые самки были задействованы в опыте повторно).

Модель для исследования регенерации печени после механической травмы у плодов была разработана на крысах [16]. Травму печени плодам наносили на 17–19-е сутки беременности. В результате фетального хирургического вмешательства печень прокалывали стальной иглой диаметром 1,5 мм. Оперированные плоды извлекали в ранние сроки повторной лапаротомией; в поздние сроки (начиная с 5-х суток после операции) крысы рожали самостоятельно. Оперированные плоды ($n=84$) выводили из эксперимента в сроки 1, 3, 5, 7, 9, 11, 15 и 30 сут после операции. Контролем служили новорождённые крысята ($n=30$), которым механическое повреждение печени осуществляли в первые сутки после рождения.

После выведения животных из эксперимента головной мозг, сердце, печень извлекали полностью, фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону; срезы головного мозга дополнительно окрашивали по Нисслю.

Электронная микроскопия выполнена у трёх плодов кроликов на 6-е сутки после операции. Кусочки для исследования вырезали из очага повреждения миокарда и в удалении на 2–3 мм от него, фиксировали в OsO_4 и заключали в эпон. Ультратонкие срезы изготавливали на ультратоме LKB-8800 (Швеция), окрашивали уранил-ацетатом и цитратом свинца. Препараты изучали с помощью электронного микроскопа УЭМБ-100В (Россия).

В ходе морфометрического исследования митозы, двудерные клетки в миокарде и печени подсчитывали на 7000 ядер при увеличении $\times 900$ и оценивали в промилле. Площадь (мкм^2) гепатоцитов, площадь повреждения в головном мозге, сердце, печени определяли с помощью микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия) с применением программы SigmaScan Pro (Польша).

Иммуногистохимический анализ применяли для определения пролиферативной активности гепатоцитов: исследовали Ki-67, поликлональные антитела

(Santa Cruz Biotechnology, США). Иммуногистохимическое исследование проводили по следующей методике: срезы толщиной 3 мкм наносили на высокоадгезивные стёкла, обработанные L-polisine, и высушивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Окраску проводили аппаратным способом с использованием Autostainer-360 (Epreidia, Япония) и Bond-maX (Leica Microsystems, Германия) и систем визуализации EnVision (DACO, Дания) и NovoLink polimer (NovoCastra, Великобритания). Для контроля чувствительности и специфичности реакции использовали неиммунизированные кроличьи и мышинные сыворотки, а также срезы контрольных тканей печени. Подсчитывали число окрашенных ядер на 200 ядер гепатоцитов в 10 полях зрения, вычисляли их относительное содержание.

Статистический анализ

Статистическую обработку выполняли в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для выявления значимых различий между экспериментальными и контрольными группами использовали U-критерий Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,001$.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии с принципами гуманности, изложенными в Директиве Европейского Парламента и Совета Европейского Союза (86/609/ЕЭС), принципами Хельсинкской декларации, а также ГОСТ Р 53434–2009 от 1 марта 2010 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD)). Исследование одобрено этическим комитетом Чувашского государственного университета (протокол № 7).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Макроскопически след от прокола у плодов кроликов определялся в средней трети передней стенки левого желудочка сердца и подтверждался гистологически очагом некроза площадью $2835,7 \pm 253,7$ мкм², который был представлен бесструктурной массой, окрашенной эозинофильно. В миокарде левого желудочка, в наибольшей степени на границе с некротизированным участком, появлялось большое количество митозов мышечных клеток. Здесь же имелись немногочисленные лимфоциты и макрофаги. Наибольшее количество митозов отмечено в промежутке от 1 до 4 сут ($23,6 \pm 3,6$ — на 4-е сутки; в контроле — $12,6 \pm 4,0$) после операции, в дальнейшем интенсивность пролиферативной реакции постепенно уменьшалась до контрольных цифр ($10,9 \pm 4,3$ — на 6-е сутки; в контроле — $10,2 \pm 2,7$). Определялись все фазы митотического цикла, в том числе и поздние телофазы. В миокарде значимо увеличивалось число двуядерных кардиомиоцитов: $35,2 \pm 6,3$ — на 6-е сутки; в контроле — $18,0 \pm 3,5$.

Наряду с пролиферацией кардиомиоцитов на 2–4-е сутки после травмы в очаге повреждения и на границе с ним в сохранившейся ткани определялись низкокодифференцированные структуры мышечного типа. В одних случаях это были концевые отделы повреждённых кардиомиоцитов на границе с участком повреждения, вдающиеся в участок травмы на некоторое расстояние. При этом они приобретали булавовидную форму, цитоплазма их окрашивалась эозином слабо и была полностью лишена исчерченности; концевые отделы этих образований содержали большое число ядер (рис. 1). В других случаях низкокодифференцированные структуры представляли собой крупные клетки веретенообразной формы, лежащие в очаге повреждения. От фибробластов эти клетки отличались окраской цитоплазмы эозином и равномерно распределённым по крупному ядру нежным хроматином (в отличие от глыбчатого расположения хроматина в ядрах фибробластов). Эти образования очагово объединялись в группы, формируя цепочки (рис. 2).

Начиная с 3–4-х суток, по мере освобождения участка травмы от некротизированной ткани, в периферических отделах определялись тонкие, нежные волокна, окрашивающиеся эозином в красный цвет. На 6-е сутки участок повреждения заполнялся волокнами, которые по морфологическим критериям соответствовали поперечно-полосатой сердечной мышечной ткани, хотя были более тонкими и окрашивались эозином более бледно. Очаги соединительной ткани отсутствовали. Аналогичное повреждение, выполненное с целью контроля у крольчат

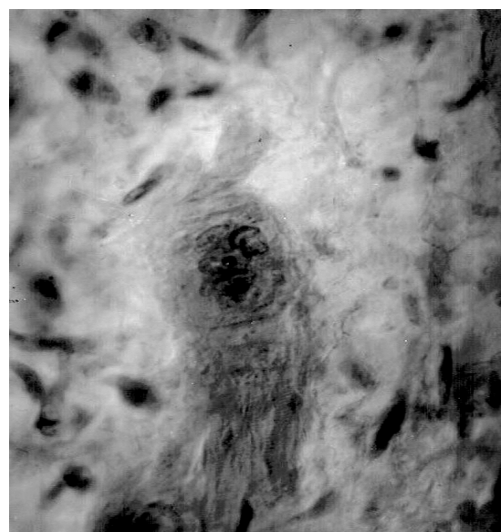


Рис. 1. Сердце плода кролика на 3-и сутки после операции: дедифференцированный концевой отдел повреждённого кардиомиоцита на границе с очагом травмы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$.

Fig. 1. The heart of a rabbit fetus on the 3rd day after surgery: the dedifferentiated terminal section of the damaged cardiomyocyte is on the border with the focus of injury. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 900$.

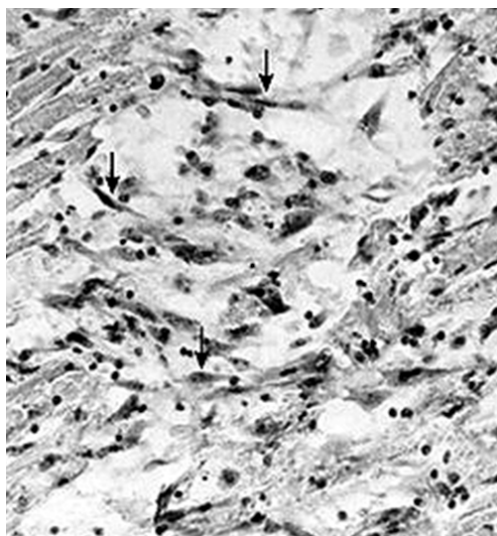


Рис. 2. Сердце плода кролика на 4-е сутки после операции: низкодифференцированные элементы мышечного типа в очаге повреждения (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 2. Heart of a rabbit fetus on the 4th day after surgery: poorly differentiated elements of the muscular type in the lesion (arrows). Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$.

1-х суток жизни, неизбежно приводило к развитию на месте повреждения соединительной ткани.

Механическая травма головного мозга у плодов кроликов располагалась в правом полушарии на 1 мм латеральнее от середины продольной щели большого мозга.

Очаг повреждения имел площадь $4091,7 \pm 381,8$ мкм². В первые сутки после операции он был представлен

полостью, заполненной бесструктурными массами (рис. 3, а). На 2–3-е сутки после операции вокруг очага некроза скапливалось умеренное число глиальных клеток (преимущественно астроцитов), среди которых находились клетки макрофагального типа (вплоть до формирования зернистых шаров на 3–5-е сутки). На 5-е сутки после операции отмечалась пролиферация астроцитов (рис. 3, б). Через 7–9 сут на месте повреждения обнаруживалась небольшая полость, окружённая тонкой глиальной капсулой, а позднее в мозговой ткани выявлялся небольшой глиальный рубец.

В значительной части нейроцитов вблизи и в удалении от повреждения в ранние сроки после операции отмечались умеренно и резко выраженные явления ретроградной дегенерации: центральный хроматоллиз, краевое расположение ядер, набухание клеточного тела. Часть клеток погибала и превращалась в «тени». На 3–5-е сутки начинали преобладать отёчные изменения: в нейроцитах происходило ослабление базофилии цитоплазмы, распыление хроматофильной субстанции, гиперхромия, угловатость ядер. В ряде клеток наблюдался светлый ободок вокруг ядра; встречались клетки, превратившиеся в прозрачный пузырь с остатками ядра и цитоплазмы. По всему полушарию отмечена пролиферация глиоцитов, часто имели место картины двуядерных астроцитов. По мере ослабления деструктивных изменений в полушарии большого мозга наблюдалось значимое увеличение числа многоядрышковых нейроцитов ($14,3 \pm 1,4\%$; у контрольных животных — $9,1 \pm 2,2\%$), что свидетельствовало об активации синтеза белка [17]. Выявленные признаки могут свидетельствовать также о внутриклеточной регенерации.

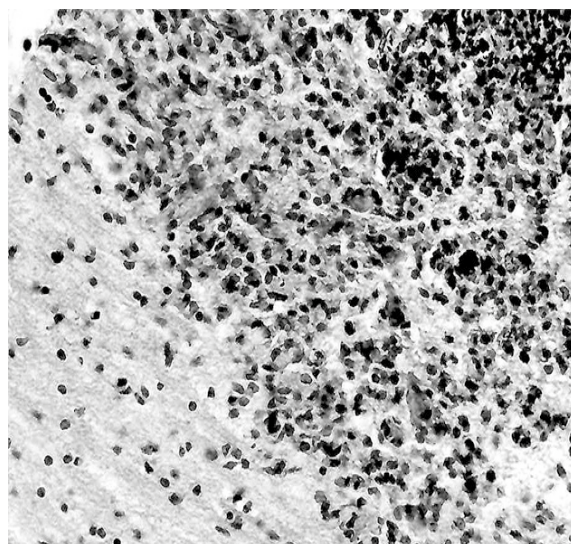
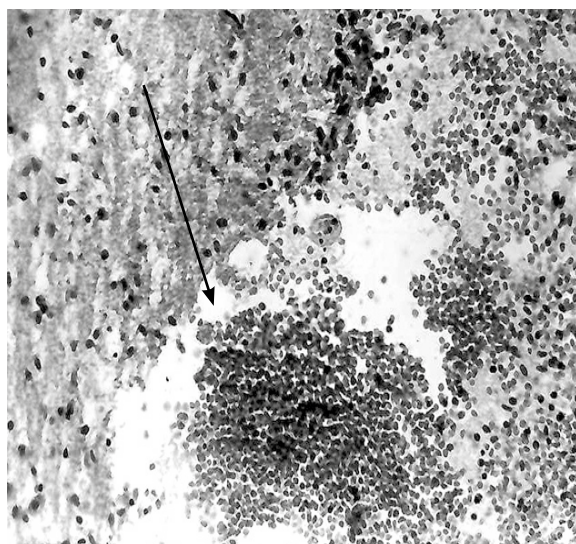


Рис. 3. Головной мозг плода кролика, травмированное полушарие: а — зона повреждения (1-е сутки после операции); б — участок мозговой ткани вблизи от зоны повреждения, пролиферация астроцитов с примесью небольшого количества молодых соединительнотканых клеток (5-е сутки после операции). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 3. The brain of a rabbit fetus, injured hemisphere: а — damage zone (on the 1st day after surgery); б — area of brain tissue close to the damaged area, proliferation of astrocytes with an admixture of a small amount of young connective tissue cells (on the 5th day after the operation). Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$.

В печени после нанесения травмы сформировалась зона некроза, представленная розовой аморфной массой с примесью эритроцитов, в которой определялись гепатоциты с размытыми границами с признаками кариолиза. Площадь повреждения составляла $3085,7 \pm 368,3 \text{ мкм}^2$. С 1-х суток после операции в печени нарастало число митозов гепатоцитов ($4,5 \pm 1,4$; в контроле — $1,5 \pm 0,7$). Активация митотической активности гепатоцитов подтверждалась повышенным количеством у опытных плодов Ki-67-позитивных ядер в гепатоцитах по сравнению с контрольными животными ($15,3 \pm 0,7$ на 7-е сутки; в контроле — $6,4 \pm 0,8$) (рис. 4). Пик митозов наблюдался в сроки от 2 до 7 сут ($8,0 \pm 3,5$ — на 7-е сутки; в контроле — $3,6 \pm 0,7$). Начиная с 7-х суток по мере снижения числа митозов увеличивалось число двуядерных гепатоцитов ($38,1 \pm 5,2$ — на 7-е сутки; в контроле — $25,3 \pm 4,5$), что продолжалось до конца эксперимента ($37,1 \pm 4,6$ — на 30-е сутки; в контроле — $26,4 \pm 3,6$).

Активация пролиферации гепатоцитов сопровождалась их гипертрофией ($307,4 \pm 5,4 \text{ мкм}^2$ — на 7-е сутки; в контроле — $273,6 \pm 24,6 \text{ мкм}^2$). Несмотря на активное митотическое деление гепатоцитов, через 11 сут на месте погибшей ткани печени возникала соединительная ткань. Однако размеры очага фиброза у опытных крысят были почти на 40% меньше, чем у контрольных крысят, оперированных в первый день жизни (в опыте — $908,3 \pm 36,2 \text{ мкм}^2$, в контроле — $1264,5 \pm 52,7 \text{ мкм}^2$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования получены неоднозначные результаты в отношении полноты регенерации исследуемых органов.

Наши результаты сопоставимы с данными других исследователей [11–13], что после механической травмы сердца у плодов кроликов выявлена полная регенерация

небольшого участка миокарда. Заживление осуществлялось за счёт пролиферации кардиомиоцитов и образования низкодифференцированных структур мышечного типа.

Поперечно-полосатая сердечная мышечная ткань относится к высокоспециализированным тканям, которые в постнатальном онтогенезе теряют способность к регенерации эпиморфозом. Однако ряд биологов-экспериментаторов выдвинули тезис о том, что полноценная регенерация нерегенерирующих тканей может быть достигнута при изменении условий. Реализация этого тезиса в условиях эксперимента позволила получить полное восстановление кости, хряща [1, 2] после повреждения; это позволяет оптимистично взглянуть на дальнейшие поиски условий, способствующих полной регенерации высокоспециализированных тканей. Результаты экспериментальных работ, посвящённых регенерации миокарда млекопитающих, птиц, земноводных после повреждения, констатируют отсутствие полной регенерации мышечных элементов сердца [17, 18]. Однако известны немногочисленные исследования, в которых приводятся факты полного восстановления миокарда у млекопитающих в постнатальном онтогенезе [19]. В патологоанатомической практике известны также секционные случаи, описывающие отсутствие рубца в миокарде при наличии инфаркта миокарда в анамнезе. В проведённом исследовании в повреждённом миокарде плодов кроликов происходит образование низкодифференцированных мышечных элементов, которые, судя по конечному результату, трансформируются в кардиомиоциты. Положительным мы считаем установление факта, что такие элементы появились в миокарде уже на фоне полностью осуществлённого органогенеза. Это может свидетельствовать о том, что образование низкодифференцированных элементов принципиально возможно в сердце и в постнатальном онтогенезе в частности. Таким образом, возможность полноценной регенерации миокарда

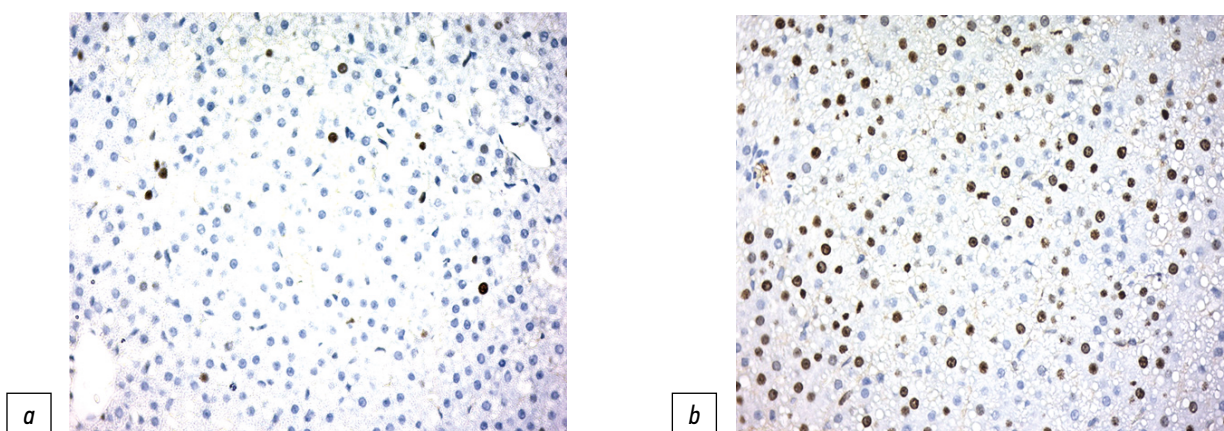


Рис. 4. Позитивная реакция ядерного белка Ki-67 в ядрах гепатоцитов, 7-е сутки после операции: *a* — контрольное животное; *b* — опытное животное. Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$.

Fig. 4. Positive reaction of the nuclear protein Ki-67 in nuclears of hepatocytes, 7th day after the operation: *a* — control animal; *b* — experienced animal. Immunohistochemical staining, $\times 400$.

у млекопитающих даже после рождения может быть достигнута при определённых условиях.

Одним из таких условий, выявленных в настоящем экспериментальном исследовании, можно считать тот факт, что повреждение миокарда плодам кролика наносили на 19–21-й дни беременности. При отсутствии экссудативной реакции, не свойственной этому периоду внутриутробного развития плода, в сердце возникает выраженная пролиферация кардиомиоцитов с формированием низкокодифференцированных мышечных элементов, которые заполняли погибший участок и в дальнейшем трансформировались в полноценные кардиомиоциты.

Аналогичные операции, выполненные новорождённым крольчатам 1-го дня жизни, приводили к заживлению участка повреждения по типу субституции, что было обусловлено, на наш взгляд, возникшей после рождения экссудативной реакцией на повреждение. Таким образом, полная регенерация миокарда у кроликов, по-видимому, возможна во втором триместре беременности, когда у плода отсутствует экссудативная реакция в ответ на травму.

Повреждение головного мозга не приводит к полному восстановлению мозговой ткани. Однако у плодов кроликов после механической травмы головного мозга выявлялось значительное увеличение количества двух- и многоядрышковых нейроцитов, что свидетельствовало о напряжённости белок-синтетической функции нервных клеток [17]. Происходящие изменения, по-видимому, можно интерпретировать как активацию репаративных процессов в головном мозге после его повреждения.

Особый интерес представляет регенерация печени у плодов, так как известна исключительная способность этого органа к регенерации даже после рождения. Заживление повреждения у плодов происходило на фоне гипертрофии и значительного увеличения в печени митозов, дву- и многоядерных гепатоцитов. Однако, несмотря на выраженную пролиферативную реакцию гепатоцитов, подтверждающуюся морфометрически и иммуногистохимически, в итоге на месте гибели ткани печени возникал очаг фиброза.

Таким образом, у плодов крыс в поздние сроки внутриутробного развития регенерация печени осуществляется, как и у животных после рождения, путём регенерационной гипертрофии [3, 5, 20]. Возможно, полученные результаты объясняются тем, что повреждение печени плодам крыс наносили за 4–5 дней до рождения, когда регенераторные процессы протекали на фоне возникшей (характерной для позднего периода внутриутробного развития) экссудативной реакции, которая препятствовала полноценному восстановлению структуры органа.

Данные, полученные в настоящей работе, подтверждаются и исследованием А.В. Ельчанинова [20], в котором автор показал, что и после значительного повреждения (удаление 25% печени) у 17-суточных плодов крыс способом восстановления является регенерационная гипертрофия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заживление механических повреждений в миокарде и головном мозге плодов кроликов, а также в печени плодов крыс сопровождается резкой активацией регенераторных процессов, проявляющихся пролиферацией клеток. Регенерация миокарда путём реституции у плодов кроликов возможна на границе второго и третьего триместра беременности, когда у них отсутствует экссудативная реакция. Полной регенерации нервной ткани головного мозга у плодов кроликов не происходит.

Регенерация печени у плодов крыс после механической травмы, нанесённой в поздние сроки беременности, осуществляется путём регенерационной гипертрофии, что свойственно этому органу и в постнатальном периоде. Возможно, это связано с возникновением в позднем периоде беременности экссудативной воспалительной реакции в ответ на повреждение, которая подавляет регенерацию и стимулирует фибробластическую реакцию, обеспечивая более раннее развитие рубцовой ткани на месте погибшего участка органа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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. 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). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.И. Малышев — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста; О.В. Альпидовская, Л.П. Романова — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. 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 and agree to be accountable for all aspects of the work. I.I. Malyshev — created the concept and design of the study, collected and processed the material, writing and editing the text; O.V. Alpidovskaya, L.P. Romanova — collected the data and performed the analysis, writing and editing the text.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспективы. Москва : Издательство РАМН, 2009. 336 с.
2. Лиознер Л.Д. Регенерация и развитие. Москва : Наука, 1982. 167 с.
3. Гичев Ю.П., Граудиня Ж.П. Культура ткани печени в гепатологии. Новосибирск : Новосибирское отделение издательства «Наука», 1986. 87 с.
4. Elchaninov A., Lokhonina A., Vishnyakova P., et al. MARCO⁺ macrophage dynamics in regenerating liver after 70% liver resection in mice // *Biomedicines*. 2021. Т. 9, N 9. P. 1129. doi: 10.3390/biomedicines9091129
5. Шмакова Т.В., Кананыхина Е.Ю., Большакова Г.Б. Клеточные механизмы безрубцового заживления кожи млекопитающих // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2019. Т. 8, № 2. С. 5–11. doi: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-5-11
6. Кананыхина Е.Ю., Большакова Г.Б. Полнота регенерации кожи при заживлении раны на спине и животе крыс // *Морфология*. 2019. Т. 155, № 2. С. 141–142.
7. Han M., Yong X., Allan C.H. Development and regeneration of the neonatal digit tip in mice // *Dev Biol*. 2008. Т. 315, № 1. С. 5123–5132. doi: 10.1016/j.ydbio.2007.12.025
8. Muneoka K., Allan C.H., Yang X., et al. Mammalian regeneration and regenerative medicine // *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2008. Vol. 84, N 4. P. 264–280. doi: 10.1002/bdrc.20137
9. Mast B.A., Albanese C.T., Kapadia S. Tissue repair in the fetal intestinal tract occurs with adhesions, fibrosis, and neovascularization // *Ann Plast Surg*. 1998. Vol. 41, N 2. P. 140–144. doi: 10.1097/0000637-199808000-00005
10. Douglas-Denton R., Moritz K.M., Bertram J.F., Wintour E.M. Compensatory renal growth after unilateral nephrectomy in the ovine fetus // *J Am Soc Nephrol*. 2002. Vol. 13, N 2. P. 406–410. doi: 10.1681/ASN.V132406
11. Большакова Г.Б. Пролиферация кардиомиоцитов у плодов крыс в норме и после повреждения сердца // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008. Т. 145, № 4. С. 471–474.
12. Ельчанинов А.В., Большакова Г.Б., Кананыхина Е.Ю. Регенерация различных органов млекопитающих в пренатальном периоде // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2015. № 2. С. 44–49.
13. Колосова Н.В., Башмакова Н.В., Маркова Т.В., Потапов Н.Н. Вариант внутриутробной коррекции осложнения гипопластического синдрома левых отделов сердца // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. Т. 15, № 1. С. 56–59.
14. Суфианов А.А., Башмакова Н.В., Косовцова Н.В., и др. Эндоскопическая внутриутробная вентрикулоцистерностомия при гидроцефалии у плода на 28-й неделе беременности // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020. Т. 99, № 1. С. 24–31. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-24-31
15. Малышев И.И. Морфологическая характеристика восстановительных процессов в миокарде плодов кроликов после механической травмы // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1975. Т. 80. С. 111–113.
16. Патент РФ на изобретение № 2262135/10.10.2005. Бюл. № 28. Романова Л.П., Малышев И.И. Способ моделирования механического повреждения печени у лабораторных животных для последующего исследования ее регенерации. Режим доступа: G09B 23/28(2006.01)
17. Саркисов Д.С. Современный этап дискуссии по проблеме регенерации миокарда // *Онтогенез*. 1973. Т. 4, № 2. С. 115–122.
18. Сидорова В.Ф., Большакова Г.Б. Особенности роста и восстановления миокарда млекопитающих. В кн.: Бабаева А.Г. Клеточные основы регенерации у млекопитающих. Москва : Наука, 1984. С. 18–40.
19. Румянцев П.П. Кардиомиоциты в процессах репродукции дифференцировки и регенерации. Ленинград : Наука, 1982. 288 с.
20. Ельчанинов А.В. Миграция, пролиферация и апоптоз как ключевые процессы формирования популяции макрофагов регенерирующей печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021. Т. 23, № 3. С. 137.

REFERENCES

1. Babaeva AG. *Regeneracija: fakty i perspektivy*. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2009. 336 p.
2. Liozner LD. *Regeneracija i razvitie*. Moscow: Nauka; 1982. 167 p.
3. Gichev JuP, Graudinja ZhP. *Kul'tura tkani pecheni v gepatologii*. Novosibirsk: Novosibirskoe otdelenie izdatel'stva "Nauka"; 1986. 87 p.
4. Elchaninov A, Lokhonina A, Vishnyakova P, et al. MARCO⁺ macrophage dynamics in regenerating liver after 70% liver resection in mice. *Biomedicines*. 2021;9(9):1129. doi: 10.3390/biomedicines9091129
5. Shmakova TV, Kananykhina EYu, Bolshakova GB. Cellular mechanisms of scarless healing of the skin of mammals. *Clinical and Experimental Morphology*. 2019;8(2):5–11. doi: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-5-11
6. Kananykhina YeYu, Bolshakova GB. Completeness of skin regeneration during wound healing on the back and abdomen of rats. *Morphology*. 2019;155(2):141–142.
7. Han M, Yong X, Allan CH. Development and regeneration of the neonatal digit tip in mice. *Dev Biol*. 2008;315(1):5123–5132. doi: 10.1016/j.ydbio.2007.12.025
8. Muneoka K, Allan CH, Yang X, et al. Mammalian regeneration and regenerative medicine. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2008;84(4):264–280. doi: 10.1002/bdrc.20137
9. Mast BA, Albanese CT, Kapadia S. Tissue repair in the fetal intestinal tract occurs with adhesions, fibrosis, and neovascularization. *Ann Plast Surg*. 1998;41(2):140–144. doi: 10.1097/0000637-199808000-00005
10. Douglas-Denton R, Moritz KM, Bertram JF, Wintour EM. Compensatory renal growth after unilateral nephrectomy in the ovine fetus. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(2):406–410. doi: 10.1681/ASN.V132406
11. Bolshakova GB. Proliferation of cardiomyocytes in fetuses of rats in the norm and after heart injury. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2008;145(4): 487–489.
12. Elchaninov AV, Bolshakova GB, Kananykhina YeYu. Regeneration of various organs of mammals in the prenatal period. *Clinical and Experimental Morphology*. 2015;(2):44–49.
13. Kosovtsova NV, Bashmakova NV, Markova TV, Potapov NN. A variant of intrauterine correction of complications of hypoplastic syndrome of the left heart. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(1):56–59.

14. Sufianov AA, Bashmakova NV, Kosovcova NV, et al. Endoscopic intrauterine ventriculocysternostomy with hydrocephalus in the fetus at the 28th week of pregnancy. *Pediatrica. Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(1):24–31. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-24-31
15. Malyshev II. Morphological characteristics of recovery processes in the myocardium of rabbit fetuses after mechanical trauma. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny*. 1975;80:111–113.
16. Patent RUS N 2262135/10.10.2005. Byul. N 28. Romanova LP, Malyshev II. *A method for modeling mechanical damage to the liver in laboratory animals for the subsequent study of its regeneration*. Available from: G09B 23/28(2006.01)

ОБ АВТОРАХ

* **Альпидовская Ольга Васильевна**, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 428015, Чебоксары, Москов-
ский пр-т, д. 15;
ORCID: 0000-0003-3259-3691;
eLibrary SPIN: 5084-1379;
e-mail: olavorobeva@mail.ru

Малышев Игорь Иванович, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0001-8930-5537;
eLibrary SPIN: 5905-5397;
e-mail: malichev_med@mail.ru

Романова Любовь Петровна, к.б.н., доцент;
ORCID: 0000-0003-0556-8490;
eLibrary SPIN: 7016-7283;
e-mail: samung2008@yandex.ru

17. Sarkisov DS. The current stage of the discussion on the problem of myocardial regeneration. *Ontogenez*. 1973;4(2):115–122.
18. Sidorova VF, Bol'shakova GB. Osobennosti rosta i vosstanov-
leniya miokarda mlekopitajushhih. In: Babaeva AG. *Kletochnye osnovy
regeneracii u mlekopitajushhih*. Moscow: Nauka; 1984. P. 18–40.
19. Rumjancev PP. *Kardiomiocit v processah reprodukcii differ-
cirovki i regeneracii*. Leningrad: Nauka; 1982. 288 p.
20. Elchaninov AV. Migration, proliferation and apoptosis as key
processes in the formation of a population of macrophages in the
regenerating liver. *Russian Journal of Transplantology and Artificial
Organs*. 2021;23(S):137.

AUTHORS' INFO

* **Olga V. Alpidovskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 15 Moskovskii avenue, 428015 Cheboksary, Russian
Federation;
ORCID: 0000-0003-3259-3691;
eLibrary SPIN: 5084-1379;
e-mail: olavorobeva@mail.ru

Igor I. Malyshev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-8930-5537;
eLibrary SPIN: 5905-5397;
e-mail: malichev_med@mail.ru

Lyubov P. Romanova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor;
ORCID: 0000-0003-0556-8490;
eLibrary SPIN: 7016-7283;
e-mail: samung2008@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.472062>

Реперные морфометрические детерминанты как основа безопасности занятий физической культурой

М.В. Санькова¹, В.Н. Николенко^{1, 2}, Л.А. Гридин³¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация;³ Московский центр проблем здоровья при Правительстве Москвы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Предрасполагающим фоном для ретравматизма, возникновения посттравматических заболеваний опорно-двигательного аппарата и инвалидизации является несостоятельность соединительной ткани. Многообразие и полисистемность клинических проявлений этой патологии затрудняют её своевременную идентификацию.

Цель — выявить патогномичные морфометрические детерминанты высокого риска травматизации опорно-двигательного аппарата для их учёта при обследовании лиц, занимающихся физической культурой.

Материалы и методы. В период с октября 2018 по март 2023 года на базах Сеченовского университета и Европейского остеопатического клинического центра проведено клинко-соматометрическое обследование 117 лиц с рецидивирующими травмами опорно-двигательного аппарата с оценкой состояния соединительной ткани. Статистический анализ данных осуществляли с помощью программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., США) и MedCalc 11.5.00 (Medcalc Software, Бельгия).

Результаты. Показано, что лица с рецидивирующими травмами опорно-двигательного аппарата характеризуются существенно бóльшим количеством диспластических признаков в сравнении с контрольной группой. Определены реперные морфометрические детерминанты высокого риска травматизации. У женщин к ним относятся астенический тип телосложения, гипермобильность суставов, мягкие ушные раковины, гиперэластичная кожа, атрофические стрии, телеангиоэктазии и варикозно расширенные вены нижних конечностей, у мужчин — деформации грудной клетки, арахнодактилия, долихостеномелия, плосковальгусные стопы и диастаз абдоминальных мышц. В процессе онтогенеза отмечалась существенная модификация и накопление диспластических стигм. Особую диагностическую ценность приобретают универсальные, не зависящие от пола и возраста предикторы, к которым относят готическое нёбо, кифосколиоз, хруст в височно-нижнечелюстных суставах при движениях, О- или Х-образные изменения формы ног и миопию умеренной и высокой степени.

Заключение. Медико-биологическое сопровождение занятий физической культурой должно включать обязательный скрининг состояния соединительной ткани. Своевременная экспресс-диагностика установленных патогномичных морфометрических детерминант высокого риска травматизации будет способствовать профилактике травм опорно-двигательного аппарата, посттравматических заболеваний и инвалидизации, что имеет особое значение в контексте безопасности занятий физической культурой и сохранения общественного здоровья.

Ключевые слова: опорно-двигательный аппарат; скрининг соединительной ткани; дисплазия соединительной ткани; морфометрические детерминанты; занятия физической культурой; профилактика травм.

Как цитировать:

Санькова М.В., Николенко В.Н., Гридин Л.А. Реперные морфометрические детерминанты как основа безопасности занятий физической культурой // Морфология. 2022. Т. 160, № 3. С. 161–170. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.472062>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.472062>

Supporting morphometric determinants as a basis for the physical culture safety

Maria V. Sankova¹, Vladimir N. Nikolenko^{1, 2}, Leonid A. Gridin³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

³ Moscow Center for Health Problems under the Moscow Government, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Connective tissue failure is a predisposing factor for retraumatism, post-traumatic musculoskeletal diseases, and disability. The variety and polysystem clinical manifestations of this pathology hinder its prompt identification.

AIM: To identify pathognomonic morphometric determinants of high injury risk and apply them in the examination of individuals engaged in physical culture and sports.

MATERIALS AND METHODS: In the period from October 2018 to March 2023, 117 patients with recurrent musculoskeletal injuries who underwent clinico-somatometric examination and connective tissue assessment at Sechenov University and the European Osteopathic Clinical Center were recruited. Statistical data analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) and MedCalc 11.5.00 (Medcalc Software, Belgium).

RESULTS: The rates of dysplastic features were higher in patients with recurrent musculoskeletal injuries than in healthy controls. The morphometric determinants of a high injury risk were determined. In women, these included an asthenic build, joint hypermobility, soft auricles, hyperelastic skin, atrophic striae, telangiectasia, and varicose veins of the lower extremities. In men, these included chest deformities, arachnodactyly, dolichostenomelia, flat-valgus feet, and abdominal muscle diastasis. In the ontogenesis, a significant modification, and accumulation of dysplastic stigmas were noted. Of particular diagnostic value are universal, sex-, and age-independent predictors, which included a gothic palate, kyphoscoliosis, temporomandibular joint crunching during movements, O- or X-shaped legs, and moderate, or high myopia.

CONCLUSIONS: Biomedical support of sports activities should include the mandatory screening of the connective tissues. Timely and rapid diagnostics of the established pathognomonic morphometric determinants of a high risk of injury will help prevent musculoskeletal injuries, post-traumatic diseases, and disability, which are important for the physical culture safety and preservation of public health.

Keywords: musculoskeletal system; connective tissue screening; connective tissue dysplasia; morphometric determinants; physical training; injury prevention.

To cite this article:

Sankova MV, Nikolenko VN, Gridin LA. Supporting morphometric determinants as a basis for the physical culture safety. *Morphology*. 2022;160(3):161–170. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.472062>

ОБОСНОВАНИЕ

Принятая стратегия развития массового, любительского и профессионального спорта в Российской Федерации раскрывает возможности формирования здоровьесберегающей и безопасной среды в этой сфере [1]. Профилактика перенапряжения опорно-двигательного аппарата (ОДА), уменьшение травматизма и предупреждение возникновения посттравматических заболеваний — необходимое условие для занятий физической культурой и физкультурно-рекреационной деятельностью [2–5]. В последнее время отмечается рост частоты структурно-функциональных повреждений ОДА, возникших в условиях привычной физической активности [6, 7]. Предрасполагающим фоном для подобных травм служит несостоятельность соединительной ткани [8, 9]. Неправильная структура коллагеновых и эластических волокон не способна в полном объёме выдерживать механическую нагрузку, в результате чего возникают травмы [10]. Нарушение регенерации соединительнотканых структур существенно осложняет течение посттравматического периода и затрудняет процесс восстановления. Рецидивирующие травмы ОДА приводят к формированию хронических посттравматических заболеваний и становятся причиной получения инвалидности в трудоспособном возрасте [7]. В связи с этим особую значимость приобретает персонализированный подход к людям, занимающимся физической культурой, который определяет выбор вида спортивной деятельности и индивидуальную программу тренировок, а также позволяет прогнозировать осложнения и тактику лечения в реабилитационный посттравматический период. Выработка оптимальных рекомендаций существенно зависит от ранней диагностики особенностей функционирования ОДА и внутренних органов. Неспецифичность и полисистемность клинических проявлений соединительнотканной патологии затрудняют её своевременную идентификацию [11].

Цель — выявить патогномоничные морфометрические детерминанты высокого риска травматизации опорно-двигательного аппарата для их учёта при обследовании лиц, занимающихся физической культурой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с октября 2018 по март 2023 года на базах Сеченовского университета и Европейского остеопатического клинического центра в соответствии с рекомендациями STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) [9] проведено комплексное клинико-соматометрическое обследование 117 лиц, вовлечённых в массовый и любительский спорт, с рецидивирующими травмами ОДА (растяжения/разрывы связок, сухожилий мышц, вывихи/подвывихи суставов), которые возникали в условиях привычных тренировок в отсутствие выраженного травмирующего фактора. Возраст

участников обследования варьировал от 18 до 49 лет, составляя в среднем $35,1 \pm 5,6$ года, в соответствие с чем были сформированы две возрастные группы сравнения: I возрастная группа — от 18 до 35 лет; II возрастная группа — от 35 до 49 лет. Из 117 обследуемых женщин было 67 человек (57,3%), мужчин — 50 (42,7%), что позволило выявить специфические по полу признаки дисморфогенеза. Контрольная группа, соответствующая по полу и возрасту ($28,9 \pm 5,6$ года), представлена 56 здоровыми молодыми людьми.

Комплексное обследование включало консультации ортопеда, невропатолога, хирурга, кардиолога, гастроэнтеролога, дерматолога, окулиста и отоларинголога. Инструментальные обследования включали ультразвуковое исследование, эзофагогастродуоденоскопию и рентгеновское исследование. Во время стандартного терапевтического осмотра дополнительно проводили оценку таких антропометрических показателей, как масса и длина тела, размах рук, объём грудной клетки, высота лица и скуловая ширина, длина кисти и среднего пальца, высота нижнего сегмента тела и длина стопы [11, 12]. Для оценки состояния тканей мезенхимального происхождения использовали ранжированные по значимости диспластические признаки, выделенные Т.И. Кадуриной и Л.Н. Аббакумовой [12]. Для характеристики лицевого черепа определяли лицевой показатель [11, 12]. Пропорциональность частей тела оценивали с помощью индексов Вервека и Пинье. Для оценки дефицита массы тела вычисляли массо-ростовые показатели — индексы Варги и Кетле [11, 12]. Долихостеномелию диагностировали согласно индексам соотношения длины кисти/длины стопы к росту, соотношения размаха рук к росту и отношения верхнего сегмента тела к нижнему. Для выявления признаков арахнодактилии проводили тест большого пальца и запястья [11, 12]. Гипермобильность суставов оценивали по критериям Бэйтона [13].

Этическая экспертиза

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации и было одобрено Локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол № 08-19 от 05.06.2019). Все обследуемые предоставили письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., США) и MedCalc 11.5.00 (Medcalc Software, Бельгия). Результаты представлены в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m). Тип распределения определяли по критерию Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk's W -test) [14]. Для оценки межгрупповых различий качественных показателей применяли критерии χ^2 и Фишера, количественных — критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показано, что лица с рецидивирующими травмами ОДА характеризуются существенно бóльшим накоплением внешних морфометрических диспластических признаков, чем представители контрольной группы ($49,4 \pm 13,1$ и $11,3 \pm 3,3$ соответственно; $p < 0,001$). У обследуемых преобладали астенический тип телосложения и общая худощавость (табл. 1). Повреждения соединительной ткани проявлялись такими независимыми от пола и возраста признаками, как готическое нёбо, искривление позвоночника (сколиоз, кифоз), X- или O-образная деформация нижних конечностей и хруст в суставах при движениях (табл. 2). У большинства обследованных имели место патологическая подвижность в суставах, асимметричное положение лопаток, плечевых костей и костей таза. В большем проценте случаев отмечались тонкая гиперэластичная кожа ($25,0 \pm 6,3$ и $8,3 \pm 4,5\%$ соответственно; $p < 0,05$), избыточно мягкие ушные раковины ($62,5 \pm 6,9$ и $8,3 \pm 4,5\%$ соответственно; $p < 0,001$), повышенная ломкость ногтевых пластин ($87,5 \pm 4,8$ и $33,3 \pm 7,9\%$ соответственно; $p < 0,001$) и проблемы с волосами ($81,3 \pm 5,6$ и $8,3 \pm 4,5\%$ соответственно; $p < 0,001$).

Обнаруженные диспластические проявления имели значимые возрастно-половые различия. Гипермобильность суставов и астенические пропорции тела, выявленные согласно индексам Вервека, Пинье, Варги и Кетле, существенно чаще встречались у женщин. С возрастом частота встречаемости этих признаков статистически значимо снижалась (см. табл. 1). У мужчин в большем проценте случаев отмечены непропорционально более длинные пальцы, кисти и стопы, что свидетельствовало о наличии у них признаков арахнодактилии и долихостеномелии (табл. 2). Кроме того, у них чаще наблюдались плосковальгусные стопы, воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки. Встречаемость увеличенного соотношения длины кисти/стопы к росту была существенно выше у пациентов второй возрастной группы. Показано, что среди миозктодермальных диспластических проявлений для женщин в большей степени было характерно наличие тонкой гиперэластичной кожи, избыточно мягких ушных раковин, атрофических стрий, телеангиоэктазий, варикозно расширенных вен нижних конечностей, изменений волос и ногтей (табл. 3). В процессе онтогенеза отмечено уменьшение гиперэластичности кожи

Таблица 1. Половозрастные особенности антропометрических показателей у лиц с рецидивирующими травмами опорно-двигательного аппарата

Table 1. Sex and age-specific anthropometric findings in persons with recurrent musculoskeletal injuries

Показатель Indicator	Значения дисплазии Dysplasia values	Женщины Females (n=67), %	Мужчины Males (n=50), %	Возраст 22–35 лет Age 22–35 years old (n=59), %	Возраст 36–47 лет Age 36–47 years old (n=58), %
Индекс Кетле Quetelet Index	≤ 25	$83,6 \pm 5,8^*$	$34,0 \pm 3,7$	$76,9 \pm 6,7^{**}$	$48,7 \pm 8,0$
Индекс Варги Vargi Index	$< 1,7$	$44,8 \pm 4,6^{**}$	$12,0 \pm 2,9$	$38,5 \pm 7,8^*$	$23,1 \pm 6,8$
Индекс Вервека Verveka Index	1,26–1,35	$22,4 \pm 3,5$	$16,0 \pm 3,1$	$23,1 \pm 6,8$	$15,4 \pm 5,8$
Индекс Пинье Pigne Index	≥ 30	$35,8 \pm 3,9^*$	$12,0 \pm 2,9$	$33,3 \pm 7,5^*$	$17,9 \pm 6,1$
Размах рук/рост Arm swing/height	$\geq 1,05$	$8,9 \pm 2,4$	$18,0 \pm 3,4$	$10,3 \pm 4,9$	$15,4 \pm 5,8$
Верхний/нижний сегмент Upper/lower segment	$< 0,86$	$13,4 \pm 2,8$	$12,0 \pm 2,9$	$12,8 \pm 5,4$	$12,8 \pm 5,4$
Длина стопы/рост Foot length/height	$> 15\%$	$47,8 \pm 4,7$	$88,0 \pm 6,7^*$	$51,3 \pm 8,0$	$76,9 \pm 6,7^*$
Длина кисти/рост Wrist length/height	$> 11\%$	$13,4 \pm 2,8$	$42,0 \pm 4,1^*$	$20,5 \pm 6,5$	$30,8 \pm 7,4$
Тест запястья Wrist test	+	$38,8 \pm 4,1$	$40,0 \pm 3,9$	$41,0 \pm 3,8^*$	$33,3 \pm 2,5$
Тест большого пальца Thumb test	+	$44,8 \pm 4,6^*$	$30,0 \pm 3,6$	$46,2 \pm 7,9^*$	$28,2 \pm 7,2$
Длина среднего пальца Middle finger length	> 10 см/sm	$13,4 \pm 2,8\%$	$86,0 \pm 6,5^{**}$	$41,0 \pm 7,8$	$46,2 \pm 7,9$

* различия статистически значимы при $p < 0,05$; ** при $p < 0,001$.

* the differences are significant, $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Таблица 2. Половозрастные особенности распространённости костно-суставных диспластических признаков у лиц с рецидивирующими травмами опорно-двигательного аппарата**Table 2.** Gender- and age-specific prevalence of osteo-articular dysplastic features in persons with recurrent musculoskeletal injuries

Костно-суставные диспластические признаки Osteo-articular dysplastic signs	Женщины Females (n=67), %	Мужчины Males (n=50), %	Возраст 22–35 лет Age 22–35 years old (n=59), %	Возраст 36–47 лет Age 36–47 years old (n=58), %
Сколиоз Scoliosis	56,7±5,9	50,0±4,7	56,2±7,9	51,0±7,8
Кифоз Kyphosis	80,6±7,4	70,0±5,6	58,9±7,8	92,3±4,3**
Кифосколиоз Kyphoscoliosis	23,9±3,9	28,0±3,5	20,5±6,5	30,8±7,4
«Плоская» спина «Flat» back	7,5±1,9	6,0±1,8	7,7±4,2	5,1±3,5
Асимметрия стояния лопаток Shoulder blade asymmetry	53,7±5,7	46,0±4,6	51,3±8,0	48,7±8,0
Асимметрия плеч Shoulder asymmetry	92,5±8,3	82,0±6,3	89,7±4,9	87,2±5,4
Асимметрия костей таза Pelvic bone asymmetry	67,2±6,9**	28,0±3,5	53,8±7,9	46,2±7,9
Крыловидные лопатки Pterygoid shoulder blades	13,4±2,8	12,0±2,9	7,7±4,2	7,7±4,2
Воронкообразная грудная клетка Infundibular chest	7,5±1,9	22,0±3,2*	10,3±4,9	5,1±3,5
Килевидная грудная клетка Keel-shaped chest	4,5±1,5	24,0±3,3*	7,7±4,2	7,7±4,2
Плоскостопие Flatfoot	47,8±4,7	64,0±5,3*	46,2±7,9	61,5±7,8*
Вальгусная установка стоп Feet valgus installation	38,8±4,1	52,0±4,8*	35,9±7,6	51,3±8,0*
X- и O-образные ноги X- and O-shaped legs	52,2±5,3	50,0±4,7	38,5±7,8	51,3±8,0
Макродактилия первого пальца стопы First toe macrodactyly	19,4±3,1	46,0±4,6*	33,3±7,5	28,2±7,2
Гипермобильность суставов Joint hypermobility	85,1±5,8**	34,0±3,7	84,6±5,7**	41,0±7,8
Хруст в суставах Joint crunching	62,7±6,3	64,0±5,3	48,7±8,0	76,9±6,7*
Хруст в височно-нижнечелюстном суставе Temporo-mandibular joint crunching	56,7±5,6	52,0±4,8	51,3±8,0	48,7±8,0
Лицевой показатель Facial indicator	13,4±2,8	12,0±2,9	12,8±5,4	12,8±5,4
Широко расставленные глаза Wide-set eyes	7,5±1,9	6,0±1,8	7,7±4,2	5,1±3,5
Готическое нёбо Gothic palate	64,2±6,5	62,0±5,1	64,1±7,6	61,5±7,8
Нарушение прикуса Malocclusion	19,4±3,1	18,0±3,4	20,5±6,5	17,9±6,1

* различия статистически значимы при $p < 0,05$; ** при $p < 0,001$.* the differences are significant, $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Таблица 3. Половозрастные особенности распространённости миоектодермальных диспластических признаков у лиц с рецидивирующими травмами опорно-двигательного аппарата

Table 3. Gender- and age-specific prevalence of myoectodermal dysplastic features in persons with recurrent musculoskeletal injuries

Миоектодермальные диспластические признаки Myoectodermal dysplastic signs	Женщины Females (n=67), %	Мужчины Males (n=50), %	Возраст 22–35 лет Age 22–35 years old (n=59), %	Возраст 36–47 лет Age 36–47 years old (n=58), %
Кожа тонкая Thin skin	38,8±4,1*	8,0±2,0	35,9±7,6*	15,4±5,8
Носовые кровотечения Nosebleeds	10,5±2,4	16,0±3,1	7,7±4,2	20,5±6,5*
Келоидные рубцы Keloid scars	26,9±3,6	24,0±3,3	33,3±7,5*	15,4±5,8
Петехии Petechia	16,4±3,3	24,0±3,3	20,5±6,5	17,9±6,1
Гиперпигментация кожи над позвоночником Skin hyper-pigmentation above the spine	11,9±3,0	14,0±3,1	5,1±3,5	20,5±6,5*
Атрофические стрии Atrophic striae	50,8±5,2*	24,0±3,3	25,6±6,9	51,3±8,0*
Телеангиоэктазии Teleangiectasia	50,8±5,2*	6,0±1,8	12,8±5,4	12,8±5,4
Варикозное расширение вен нижних конечностей Lower extremities' varicose veins	70,2±6,7*	38,0±3,9	35,9±7,6	76,9±6,7**
Ногти (мягкие/ломкие/ расслаивающиеся) Nails (soft/fragile/exfoliated)	95,6±7,2*	78,0±5,8	87,2±5,4	89,7±4,9
Волосы (тонкие/ ломкие/участки облысения) Hair (thin/brittle/ alopecia areas)	91,0±6,8*	64,0±5,3	71,8±7,2	89,7±4,9*
Ушные раковины (мягкие) Auricles (soft)	86,6±5,9**	30,0±3,6	76,9±6,7*	48,7±8,0
Миотонический синдром Myotonic syndrome	17,9±3,4	22,0±3,2	17,9±6,1	20,5±6,5
Диастаз прямых мышц живота Rectus muscles diastasis	11,9±2,8	38,0±3,9*	10,3±4,9	28,2±7,2*
Рецидивирующие грыжи Recurrent hernia	5,9±1,4	22,0±3,2*	5,1±3,5	20,5±6,5*

* различия статистически значимы при $p < 0,05$; ** при $p < 0,001$.

* the differences are significant, $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

и ушных раковин, а также значимое увеличение процента встречаемости атрофических стрий, гиперпигментации кожи, изменений волос и ногтей. Келоидные рубцы чаще наблюдались в молодом возрасте независимо от пола. Для мужчин более типичным было наличие таких клинически значимых стигм, как диастаз абдоминальных мышц и рецидивирующие грыжи, процент выявляемости которых существенно увеличивался с возрастом. Особо следует отметить, что у большинства обследованных имела место миопия умеренной

и высокой степени, которая манифестировала уже в молодом возрасте и далее прогрессировала выраженность её проявлений.

Ранжирование доминирующих диспластических проявлений в зависимости от их диагностической значимости позволило определить универсальные, полоспецифические и характерные для определённого возрастного периода патогномичные морфометрические детерминанты высокого риска травматизации, которые представлены на рис. 1.

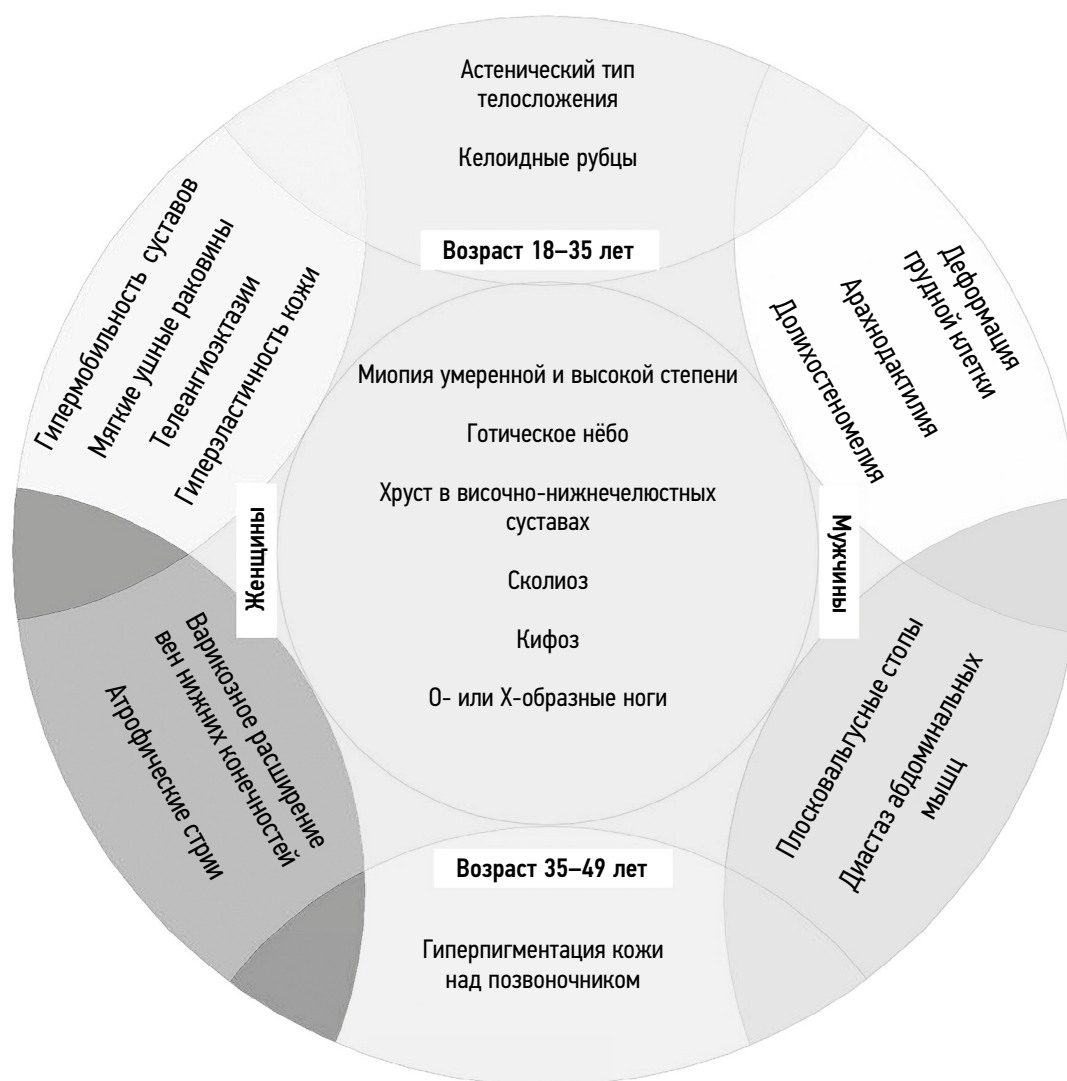


Рис. 1. Реперные морфометрические детерминанты высокого риска травматизации.

Fig. 1. Supporting morphometric determinants of high injury risk.

ОБСУЖДЕНИЕ

Предрасположенность к травматическим повреждениям ОДА, возникающим в условиях привычных занятий физической культурой, ассоциируется с несостоятельностью соединительной ткани, которая проявляется накоплением внешних морфометрических диспластических признаков. Ранжирование доминирующих стигм дисморфогенеза в зависимости от их клинической значимости позволило определить внешние патогномичные морфометрические детерминанты высокого риска травматизации, которые имели существенные половые особенности, что отмечалось и другими авторами [11, 15]. У женщин статистически значимо чаще выявляются астенический тип телосложения, гипермобильность суставов, мягкие ушные раковины, гиперэластичная кожа, атрофические стрии, телеангиоэктазии и варикозно расширенные вены нижних конечностей. У мужчин предикторами склонности к травматизму

ОДА служат воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки, арахнодактилия, долихостеномелия, плосковальгусные стопы и диастаз абдоминальных мышц. Отмечено, что в процессе онтогенеза наблюдаются существенная модификация и накопление диспластических стигм, что подтверждается данными других исследований [16]. Если в молодом возрасте значимо преобладали астенические пропорции, гипермобильность суставов, келоидные рубцы, гиперэластичность кожи и ушных раковин, то в более старшей группе чаще выявлялись плосковальгусные стопы, кифоз позвоночника, гиперпигментация кожи над позвоночником, атрофические стрии, варикоз нижних конечностей и диастаз мышц живота. Аналогичные выводы были получены в работе [17]. Особую диагностическую ценность среди внешних морфометрических детерминант высокого риска травматизации приобретают универсальные, независимые от пола и возраста признаки, к которым относят готическое нёбо, кифосколиоз,

хруст в височно-нижнечелюстных суставах при движениях, O- или X-образные изменения формы ног и миопию умеренной и высокой степени.

Выявление установленных предикторов обуславливает персонализированный подход, который позволит сориентироваться в выборе вида спортивной деятельности и разработать план тренировок в строгом соответствии с индивидуальными особенностями организма, что будет способствовать профилактике травм при занятиях физической культурой и любительским спортом. Оптимальными в этих случаях считаются тренировки, направленные на повышение общей физической подготовки и исключая высокие нагрузки специальной направленности. Рекомендованы аэробные виды спорта, которые включают плавание, быструю ходьбу или умеренный бег, езду на велосипеде, лыжи в зимнее время года, бадминтон и настольный теннис. Вопрос о возможности заниматься спортивной деятельностью на профессиональном уровне всегда в этих случаях должен решаться индивидуально. Противопоказаны занятия спринтом, тяжёлой атлетикой, дайвингом, а также деятельностью, связанной с бесконтрольными растяжками и вытяжениями позвоночника. Исключаются также балетная гимнастика и командные игровые состязания, связанные с большой вероятностью получения травм [18].

Определяющую роль выявление установленных патогномических предикторов играет в прогнозировании осложнений и выборе тактики лечения в реабилитационный посттравматический период. Эта тактика должна быть направлена на укрепление и полное восстановление соединительной ткани. Целесообразно включить витаминно-минеральные комплексы, содержащие L-карнитин, а также лизин, витамины E, C, D, группы B; такие микроэлементы, как магний, цинк, медь и марганец; хондропротекторы и глюкозамин сульфат. Кроме того, показана терапия, стабилизирующая перекисное окисление липидов, угнетающая свободнорадикальное окисление и улучшающая тканевое дыхание, для чего используются бета-каротин, липоевая и омега-3-ненасыщенные кислоты. Длительность курсов метаболической терапии должна составлять не менее 1–2 мес. Своевременная коррекция терапии, пересмотр вида спортивной деятельности и программы тренировок будут способствовать предупреждению ретравматизации ОДА, профилактике хронических посттравматических заболеваний и инвалидизации в трудоспособном возрасте [19–21].

Выявление установленных патогномических морфометрических детерминант высокого риска травматизации диктует необходимость дополнительного исследования сердца и сосудов, что позволяет оценить уровень адаптации организма к проводимым нагрузкам и является основанием обязательного генетического скрининга с определением патогенности вариантов нуклеотидных последовательностей, что на раннем этапе позволит спрогнозировать риск возникновения угрожающих жизни

состояний и будет способствовать увеличению безопасности занятий физической культурой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медико-биологическое сопровождение спортивной деятельности должно включать обязательный скрининг состояния соединительной ткани. Экспресс-диагностика установленных внешних патогномических морфометрических детерминант высокого риска травматизации позволит своевременно скорректировать вид спортивной деятельности, физическую нагрузку и разработать индивидуальный темп тренировочной программы, которые будут способствовать профилактике травм опорно-двигательного аппарата. В посттравматическом периоде выявление установленных патогномических предикторов и раннее назначение соответствующей терапии будут способствовать предупреждению рецидивов травм, хронических посттравматических заболеваний опорно-двигательного аппарата и инвалидизации в трудоспособном возрасте. Полученные данные имеют особое значение в контексте безопасности занятий физической культурой и спортом и подчеркивают значимость грамотного медико-биологического сопровождения спортивной деятельности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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. 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). Наибольший вклад распределён следующим образом: М.В. Санькова — обзор литературы и проведение исследования, сбор и статистический анализ полученных данных, формулирование результатов и написание текста статьи; В.Н. Николенко, Л.А. Гридин — курация исследования и редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. 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 and agree to be accountable for all aspects of the work. M.V. Sankova — literature review and conducting the study, collection and statistical analysis of the obtained data, result formulation and writing the manuscript, V.N. Nikolenko, L.A. Gridin — study curation and editing the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Указ Президента России от 21 июля 2020 г. № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года». Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45726>. Дата обращения: 29.05.2023.
2. Straccioli A., Sugimoto D., Howell D.R. Injury prevention in youth sports // *Pediatr Ann.* 2017. Vol. 46, № 3. P. e99–e105. doi: 10.3928/19382359-20170223-01
3. Fonseca S.T., Souza T.R., Verhagen E., et al. Sports injury forecasting and complexity: a synergetic approach // *Sports Med.* 2020. Vol. 50, № 10. P. 1757–1770. doi: 10.1007/s40279-020-01326-4
4. Плещев И.Е., Ачкасов Е.Е., Николенко В.Н., и др. Персонализация физической реабилитации пожилых людей: проспективное сравнительное исследование 198 больных саркопенией // *Вестник восстановительной медицины.* 2022. Т. 21, № 6. С. 9–18. doi: 10.38025/2078-1962-2022-21-6-9-18
5. Wojtys E.M. Sports injury prevention // *Sports Health.* 2017. Vol. 9, № 2. P. 106–107. doi: 10.1177/1941738117692555
6. Смоленский А.В., Капустина Н.В., Хафизов Н.Н. Особенности профилактики перенапряжений и лечения нарушений опорно-двигательного аппарата // *РМЖ.* 2018. Т. 26, № 4-1. С. 15–19.
7. Бакулин В.С., Грецкая И.Б., Богомолова М.М., Богачев А.И. Спортивный травматизм. Профилактика и реабилитация. Волгоград: ФГБОУ ВПО «ВГАФК», 2013. 190 с.
8. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Вовкогон А.Д., и др. Морфологические маркеры структурно-функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, возникающих после физической нагрузки // *Человек. Спорт. Медицина.* 2019. Т. 19, № 3. С. 103–111. doi: 10.14529/hsm190313
9. Nikolenko V.N., Oganessian M.V., Vovkogon A.D., et al. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders // *BMC Musculoskelet Disord.* 2020. Vol. 21, № 1. P. 660. doi: 10.1186/s12891-020-03698-0
10. Марухно Ю.И., Пянтковский А.С. Дисплазия соединительной ткани у спортсменов // *Медицинские перспективы.* 2012. Т. 17, № 1. С. 114–118.
11. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., и др. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018. Т. 13, № 1-2. С. 137–209. doi: 10.14300/mnnc.2018.13037
12. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2008. № 2. С. 15–20.
13. Kumar B., Lenert P. Joint hypermobility syndrome: recognizing a commonly overlooked cause of chronic pain // *Am J Med.* 2017. Vol. 130, № 6. P. 640–647. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.02.013
14. Horn P.S., Feng L., Li Y., Pesce A. Effect of outliers and non-healthy individuals on reference interval estimation // *J Clin Chem.* 2001. Vol. 47, N 12. P. 2137–2145. doi: 10.1093/clinchem/47.12.2137
15. Акимова А.В., Тарасова Е.В., Черникова Л.Г. Клинико-фенотипические особенности молодых людей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Медицинский вестник МВД.* 2018. № 1. С. 63–67.
16. Доценко Н.Я., Герасименко Л.В., Боев С.С., и др. Проявления неклассифицированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста: прогноз // *Український ревматологічний журнал.* 2012. Т. 1, № 47. С. 19–23.
17. Вютрих Е.В., Тимофеев Е.В., Беляева Е.Л., и др. Особенности диагностики диспластических синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп // *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.* 2011. Т. 3, № 4. С. 130–135.
18. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани // *Лечащий врач.* 2010. № 4. С. 28. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23088008>
19. Друк И.В., Нечаева Г.И., Осеева О.В., и др. Персонализированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани // *Кардиология.* 2015. Т. 55, № 3. С. 75–84.
20. Плещев И.Е., Николенко В.Н., Ачкасов Е.Е., и др. Эффективность нутритивной поддержки и ее роль в процессе лечения лиц с саркопенией // *Пациентоориентированная медицина и фармация.* 2023. Т. 1, № 1. С. 12–22. doi: 10.37489/2949-1924-0003
21. Пиголькин Ю.И., Шилова М.А., Кильдюшов Е.М., Гальчиков Ю.И. Судебно-медицинская характеристика причин внезапной смерти у лиц молодого возраста // *Судебно-медицинская экспертиза.* 2016. Vol. 59, № 5. P. 4–9. doi: 10.17116/sudmed20165954-9

REFERENCES

1. Ukaz Prezidenta Rossii ot 21 iyulya 2020g. N 474 "O nacional'nyh celyah razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda". Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45726> (In Russ).
2. Straccioli A, Sugimoto D, Howell DR. Injury prevention in youth sports. *Pediatr Ann.* 2017;46(3):e99–e105. doi: 10.3928/19382359-20170223-01
3. Fonseca ST, Souza TR, Verhagen E, et al. Sports injury forecasting and complexity: a synergetic approach. *Sports Med.* 2020;50(10):1757–1770. doi: 10.1007/s40279-020-01326-4
4. Pleshchev IE, Achkasov EE, Nikolenko VN, et al. Elderly people physical rehabilitation personalization: a prospective comparative study of 198 patients with sarcopenia. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2022;21(6):9–18. (In Russ). doi: 10.38025/2078-1962-2022-21-6-9-18
5. Wojtys EM. Sports injury prevention. *Sports Health.* 2017;9(2):106–107. doi: 10.1177/1941738117692555
6. Smolenskij AV, Kapustina NV, Hafizov NN. Osobennosti profilaktiki perenaprjazhenij i lechenija narushenij oporno-dvigatel'nogo aparata. *RMZh.* 2018;26(4-1):15–19. (In Russ).
7. Bakulin VS, Greckaja IB, Bogomolova MM, Bogachev AI. *Sportivnyj travmatizm. Profilaktika i reabilitacija.* Volgograd: FGBOU VPO "VGAFK"; 2013. 190 p. (In Russ).
8. Nikolenko VN, Oganessian MV, Vovkogon AD, et al. Morphological markers of the post exercise structural and functional disorders of the locomotor apparatus. *Human. Sport. Medicine.* 2019;19(3):103–111. (In Russ). doi: 10.14529/hsm190313

9. Nikolenko VN, Oganessian MV, Vovkogan AD, et al. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):660. doi: 10.1186/s12891-020-03698-0
10. Maruhno Jul, Pjantkovskij AS. Displazija soedinitel'noj tkani u sportsmenov. *Medichni perspektivi*. 2012;17(1):114–118. (In Russ).
11. Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, i dr. Klinicheskie rekomendacii rossijskogo nauchnogo medicinskogo obshhestva terapevtov po diagnostike, lecheniju i rehabilitacii pacientov s displazijami soedinitel'noj tkani (pervyj peresmotr). *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1-2):137–209. (In Russ). doi: 10.14300/mnnc.2018.13037
12. Kadurina TI, Abbakumova LN. Ocenka stepeni tjazhesti nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u detej. *Medical News of North Caucasus*. 2008;2:15–20. (In Russ).
13. Kumar B, Lenert P. Joint hypermobility syndrome: recognizing a commonly overlooked cause of chronic pain. *Am J Med*. 2017;130(6):640–647. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.02.013
14. Horn PS, Feng L, Li Y, Pesce A. Effect of outliers and non-healthy individuals on reference interval estimation. *J Clin Chem*. 2001;47(12):2137–2145.
15. Akimova A, Tarasova Ye, Chernikova L. Clinical phenotypic specifics of young people with undifferentiated connective tissue dysplasia. *MIA Medical Bulletin*. 2018;1(1):63–67. (In Russ).
16. Dotsenko NYa, Gerasimenko LV, Boev SS, et al. Manifestations of unclassified connective tissue dysplasia depending on age: prognosis. *Ukrainian Rheumatology Journal*. 2012;1(47):19–23. (In Russ).
17. Vyutrikh EV, Timofeev EV, Belyaeva EL, et al. Diagnostic features of dysplastic syndromes and phenotypes in older age groups. *Vestnik Sankt-Peterburgskoj medicinskoj akademii poslediplomnogo obrazovanija*. 2011;3(4):130–135. (In Russ).
18. Kadurina TI, Abbakumova LN. Principles of rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Lechaschi vrach*. 2010;4:28. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23088008> (In Russ).
19. Druk IV, Nechaeva GI, Oseeva OV, et al. Personalized risk assessment of adverse cardiovascular events in young patients with connective tissue dysplasia. *Kardiologija*. 2015;55(3):75–84.
20. Pleshchev IE, Nikolenko VN, Achkasov EE, et al. The efficacy of nutritional support and its role in the treatment of persons with sarcopenia. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(1):12–22. (In Russ). doi: 10.37489/2949-1924-0003
21. Pigolkin Yul, Shilova MA, Kil'dyushov EM, Gal'chikov Yul. Forensic medical characteristic of the causes behind sudden death in the young subjects. *Forensic Medical Expertise*. 2016;59(5):4–9. doi: 10.17116/sudmed20165954-9

ОБ АВТОРАХ

* Санькова Мария Вячеславовна;

адрес: Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
 ORCID: 0000-0003-3164-9737;
 eLibrary SPIN: 2212-5646;
 e-mail: cankov@yandex.ru

Николенько Владимир Николаевич, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0001-9532-9957;
 eLibrary SPIN: 8257-9084;
 e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Гридин Леонид Александрович, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0002-4941-8876;
 eLibrary SPIN: 1733-8005;
 e-mail: leonidgridin@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* Maria V. Sankova, MD;

address: 8 bld. 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russian Federation;
 ORCID: 0000-0003-3164-9737;
 eLibrary SPIN: 2212-5646;
 e-mail: cankov@yandex.ru

Vladimir N. Nikolenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-9532-9957;
 eLibrary SPIN: 8257-9084;
 e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Leonid A. Gridin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-4941-8876;
 eLibrary SPIN: 1733-8005;
 e-mail: leonidgridin@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.431613>

Количественный анализ строения воротной вены печени и селезёночной вены у людей с разными соматотипами при портальной гипертензии

Ю.О. Жариков¹, Р.В. Масленников¹, А.Н. Гаджихмедова¹, Т.С. Жарикова^{1,2}, А.М. Алиева¹, В.Н. Николенко^{1,2}, В.Т. Ивашкин¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация;

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Одним из наиболее распространённых методов соматотипирования в силу неинвазивности, портативности, сравнительной надёжности получаемых данных и простоты применения служит соматотипирование по Хит–Картеру с использованием биоимпедансного анализа. Изучение связи между портальной гипертензией и соматотипом может способствовать разработке эффективных подходов к диагностике, лечению и профилактике данного заболевания.

Цель — изучить частоту встречаемости различных соматотипов у людей с портальной гипертензией.

Материалы и методы. Обследовано 46 пациентов (18 мужчин и 28 женщин) с установленным диагнозом «цирроз печени», проходивших лечение в Университетской клинической больнице № 2 Сеченовского университета. Расчёт баллов эндо- и мезоморфии, а также оценку соматотипа по Хит–Картеру и визуализацию данных на соматограмме проводили при помощи прибора ABC-01 «МЕДАСС» (НТЦ «МЕДАСС», Россия). Диагностику портальной гипертензии выполняли при помощи ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Результаты. Диаметр селезёночной вены >7 мм выявлен у 17 из 18 мужчин и у 23 из 28 женщин, диаметр воротной вены печени >13 мм — у 8 из 18 мужчин и у 12 из 28 женщин. Среди обследованных женщин был наиболее распространён мезоэндоморфный соматотип, среди мужчин — эндомезоморфный. Более половины ($n=9$; 52,9%) мужчин с диаметром селезёночной вены больше нормы относились к эндомезоморфному соматотипу, в то время как преобладающая часть женщин ($n=18$; 78,3%) — к мезоэндоморфному. Похожие результаты получены и при исследовании пациентов с диаметром воротной вены печени больше нормы: среди мужчин преобладал эндомезоморфный соматотип ($n=5$; 62,5%), среди женщин — мезоэндоморфный ($n=10$; 83,3%).

Заключение. Выявлена разная частота встречаемости портальной гипертензии у пациентов с разными соматотипами, причём у пациентов с выраженным эндоморфным компонентом она выше. В целом наши результаты подчёркивают сложность связи портальной гипертензии с соматотипами и указывают на необходимость более глубокого изучения данной проблемы и проведения дополнительных исследований. Дальнейшие исследования должны включать большее количество как здоровых людей, так и пациентов с хроническими заболеваниями печени, различные возрастные группы и более широкий набор параметров для анализа. Понимание связи между портальной гипертензией и соматотипами может помочь в разработке более эффективных стратегий профилактики и лечения этого синдрома.

Ключевые слова: цирроз печени; воротная вена печени; селезёночная вена; портальная гипертензия; соматотипирование.

Как цитировать:

Жариков Ю.О., Масленников Р.В., Гаджихмедова А.Н., Жарикова Т.С., Алиева А.М., Николенко В.Н., Ивашкин В.Т. Количественный анализ строения воротной вены печени и селезёночной вены у людей с разными соматотипами при портальной гипертензии // Морфология. 2022. Т. 160, № 3. С. 171–176. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.431613>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.431613>

Quantitative analysis of the structure of the portal vein of the liver and splenic vein in people with different somatotypes in portal hypertension

Yury O. Zharikov¹, Roman V. Maslennikov¹, Aida N. Gadzhiakhmedova¹, Tatiana S. Zharikova^{1,2}, Aliya M. Aliyeva¹, Vladimir N. Nikolenko^{1,2}, Vladimir T. Ivashkin¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Heath–Carter somatotyping using bioimpedance analysis is one of the most common methods of somatotyping because of its non-invasiveness, portability, comparative reliability of the data, and ease of use. Knowledge of the relationship between portal hypertension and somatotype may lead to the development of effective approaches to the diagnosis, treatment, and prevention of this disease.

AIM: To examine the frequency of various somatotypes in people with portal hypertension.

MATERIALS AND METHODS: The study included 46 patients with cirrhosis of the liver who were treated at the University Clinical Hospital N 2 Sechenov University. The calculation of endo- (ENDO) and mesomorphy (MESO) scores, assessment of the somatotype by Heath–Carter, and data visualization on the somatogram were carried out using the ABC-01 “MEDASS” software (STC “MEDASS,” Russia). Portal hypertension was diagnosed by ultrasonography of the abdominal cavity and retroperitoneal space.

RESULTS: The diameter of the splenic vein was >7 mm in 17/18 men and 23/28 women. The diameter of the portal vein was >13 mm in 8/18 men and 12/28 women. The mesoendomorphic somatotype was the most common among women and endomesomorphic among men. More than half ($n=9$; 52.9%) of men had splenic vein diameter large than normal and the endomesomorphic somatotype, whereas the predominant part of women ($n=18$; 78.3%) had the mesoendomorphic somatotype. Similar results were obtained in patients with portal vein diameter larger than normal, and the endomesomorphic somatotype prevailed among men ($n=5$; 62.5%) and mesoendomorphic among women ($n=10$; 83.3%).

CONCLUSIONS: The frequency of portal hypertension in patients with different somatotypes varied. It was higher in patients with a pronounced endomorphic component than in those with other somatotypes. In general, our results underline the complexity of the association of portal hypertension with somatotypes and indicate the need for a deeper analysis of this problem and further research. Future studies should include larger numbers of both healthy individuals and patients with chronic liver disease, different age groups, and a broader set of parameters for analysis. Understanding the relationship between portal hypertension and somatotypes can help develop more effective strategies for the prevention and treatment of this syndrome.

Keywords: liver cirrhosis; portal vein; splenic vein; portal hypertension; somatotypes.

To cite this article:

Zharikov YO, Maslennikov RV, Gadzhiakhmedova AN, Zharikova TS, Aliyeva AM, Nikolenko VN, Ivashkin VT. Quantitative analysis of the structure of the portal vein of the liver and splenic vein in people with different somatotypes in portal hypertension. *Morphology*. 2022;160(3):171–176.

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.431613>

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы в научной литературе отмечается высокая клиническая значимость изучения конституциональных особенностей организма (соматотипов) [1–4]. В антропологии предложены различные варианты количественной и качественной оценки телосложения человека. Одним из наиболее распространённых методов соматотипирования в силу неинвазивности, портативности, сравнительной надёжности получаемых данных и простоты применения служит соматотипирование по Хит–Картеру с использованием биоимпедансного анализа [5–7]. Изучение связи между портальной гипертензией и соматотипом может способствовать разработке эффективных подходов к диагностике, лечению и профилактике данного заболевания [8].

Цель — изучить частоту встречаемости различных соматотипов у людей с портальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На начальном этапе исследования, который включал первичную диагностику заболеваний печени, анализ медицинской документации и определение степени тяжести заболевания по шкале Чайлда–Пью [9], нами были отобраны 100 пациентов.

Исследование проводили в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 Сеченовского университета.

Критерии включения пациентов в исследование: подтверждённый диагноз цирроза печени с портальной гипертензией и возраст от 18 до 70 лет.

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ от дальнейшего участия в исследовании; использование лактулозы, лактитола или других пребиотиков, пробиотиков, антибиотиков или метформина в течение последних 6 нед; употребление алкоголя в течение последних 6 нед; наличие любых острых заболеваний или состояний либо обострений сопутствующих заболеваний, диагностированных во время исследования.

Согласно вышеуказанным критериям обследованы 46 пациентов (18 мужчин и 28 женщин). Медиана возраста обследованных составила 43,5 (39,0–51,0) года для мужчин и 58,5 (51,0–65,0) года для женщин.

Антропометрическое обследование проводили по методологическим требованиям путём биоимпедансного анализа компонентов состава тела пациентов при помощи прибора ABC-01 «МЕДАСС» (НТЦ «МЕДАСС», Россия) [5]. Соматотипирование по Хит–Картеру выполняли также при помощи прибора ABC-01 «МЕДАСС» (НТЦ «МЕДАСС», Россия). Согласно данной схеме соматотип определяется как набор из трёх величин — эндоморфии, мезоморфии и эктоморфии, количественно характеризующих уровень развития жировой ткани, скелета и мышц [7]. Биоимпедансный анализ проводили утром на следующий день после поступления пациента. Портальную гипертензию диагностировали при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с учётом диаметров воротной вены печени и селезёночной вены через 3–7 дней после госпитализации. Портальная гипертензия была установлена при диаметре селезёночной вены более 7 мм, воротной вены печени — более 13 мм.

Этическая экспертиза

Получено положительное заключение локального комитета по биоэтике № 04-21 от 18.02.2020 г. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Полученные данные были обработаны с применением программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде медиан и межквартильных интервалов. Для оценки связи между переменными применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Пороговую вероятность $p < 0,05$ считали статистически значимой. Различия между непрерывными переменными определяли при помощи критерия Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При помощи УЗИ органов брюшной полости были определены параметры воротной вены печени и селезёночной вены (табл. 1). Диаметр (D) селезёночной вены >7 мм был у 17 из 18 мужчин и у 23 из 28 женщин. D воротной вены печени >13 мм определён у 8 из 18 мужчин и у 12 из 28 женщин.

Таблица 1. Параметры воротной вены печени и селезёночной вены обследованных пациентов по результатам УЗИ

Table 1. Parameters of portal and splenic veins of examined patients according to ultrasound results

Пациенты (n=46)	Селезёночная вена, Ме (Q1–Q3) Диаметр, мм	Воротная вена печени, Ме (Q1–Q3) Диаметр, мм
Мужчины (n=18)	11,0 (8,73–11,93)	13,0 (11,53–14,0)
Женщины (n=28)	10,4 (8,0–12,0)	12,65 (11,0–14,28)

Результаты соматотипирования по Хит–Картеру с применением биоимпедансного анализа среди пациентов с циррозом печени отражены на рис. 1. Среди обследованных женщин был наиболее распространён мезоэндоморфный соматотип, среди мужчин — эндомезоморфный. При этом не выявлено пациентов с мезоэктоморфным и сбалансированным мезоморфным соматотипами.

Изучали распространённость соматотипов по Хит–Картеру у пациентов с параметрами селезёночной вены и воротной вены печени выше нормальных значений (табл. 2). Стоит отметить, что более половины ($n=9$; 52,9%) мужчин с D селезёночной вены больше нормы относились

к эндомезоморфному соматотипу, в то время как преобладающая часть женщин ($n=18$; 78,3%) — к мезоэндоморфному. Похожие результаты были получены и при исследовании пациентов с D воротной вены печени больше нормы: среди мужчин преобладал эндомезоморфный соматотип ($n=5$; 62,5%), среди женщин — мезоэндоморфный ($n=10$; 83,3%).

Выявлена умеренная положительная статистически значимая корреляция между D воротной вены печени (мм) и баллом эндоморфии ($r=0,31$; $p=0,05$) (рис. 2). Корреляция между D селезёночной вены и баллом эндоморфии не была статистически значимой ($p > 0,05$).

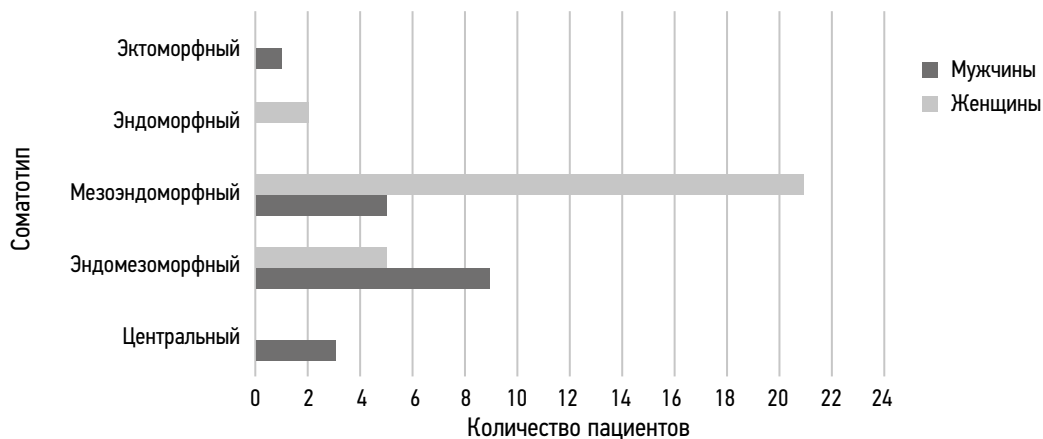


Рис. 1. Соматотипирование по методу Хит–Картера.
Fig. 1. Somatotyping by the Hit–Carter method.

Таблица 2. Соматотипирование по Хит–Картеру
Table 2. Somatotyping by the Heath–Carter

Соматотип	Диаметр селезёночной вены больше нормы (>7 мм)		Диаметр воротной вены печени меньше нормы (>13 мм)	
	Мужчины, абс. число / %	Женщины, абс. число / %	Мужчины, абс. число / %	Женщины, абс. число / %
Центральный	2/11,8	—	—	—
Эндомезоморфный	9/52,9	3 (13)	5 (62,5)	2 (16,7)
Мезоэндоморфный	5/29,4	18 (78,3)	3 (37,5)	10 (83,3)
Эндоморфный	—	2 (8,7)	—	—
Эктоморфный	1/5,9	—	—	—
Итого	17	23	8	12
	40		20	

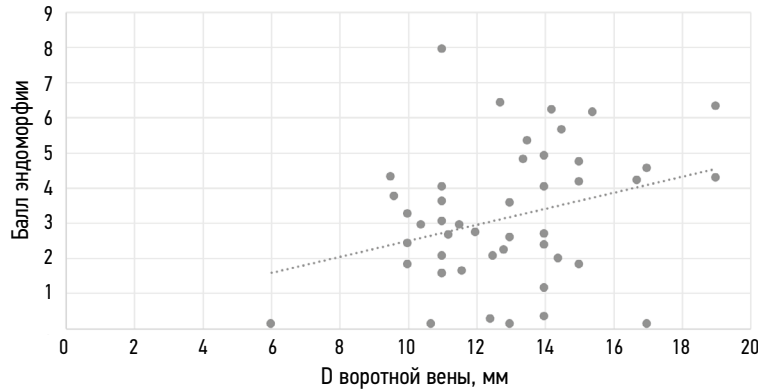


Рис. 2. Корреляция между баллом эндоморфии и D воротной вены печени, мм.
Fig. 2. Correlation between endomorphy score and portal vein D (mm).

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с портальной гипертензией наиболее часто встречался соматотип с преобладанием эндоморфного компонента. Результаты исследования показали также наличие умеренной положительной корреляции между D воротной вены печени и баллом эндоморфии. Однако для выявления статистически значимой взаимосвязи между данными параметрами необходимо проведение дальнейших исследований с включением большой выборки пациентов определённой возрастной группы, определённого пола и соматотипа.

В научной литературе наличие исследований по теме связи типов телосложения с портальной гипертензией ограничено. Некоторые исследователи всё же пытались выявить данную связь. Так, например, М. Koleva и соавт. [8] пришли к выводу, что люди с выраженным эндоморфным компонентом чаще страдали заболеваниями печени. Однако прямой связи между соматотипом и заболеваниями печени с портальной гипертензией в данной работе не установлено.

Ограничения исследования

Основными ограничениями данной работы являются малый объём выборки, ретроспективный характер анализа и выполнение исследования в одном лечебном учреждении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена разная частота встречаемости портальной гипертензии у пациентов с разными соматотипами, причём у пациентов с выраженным эндоморфным компонентом она выше. В целом наши результаты подчёркивают сложность связи портальной гипертензии с соматотипами и указывают на необходимость более глубокого изучения данной проблемы и проведения дополнительных исследований. Дальнейшие исследования должны включать большее количество как здоровых людей, так и пациентов с хроническими заболеваниями печени, различные возрастные

группы и более широкий набор параметров для анализа. Понимание связи между портальной гипертензией и соматотипами может помочь в разработке более эффективных стратегий профилактики и лечения этого синдрома.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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. 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). Наибольший вклад распределён следующим образом: Ю.О. Жариков, В.Н. Николенко, В.Т. Ивашкин — концепция и дизайн исследования; Р.В. Масленников, А.М. Алиева, Ю.О. Жариков — сбор и обработка материала; Р.В. Масленников, Т.С. Жарикова — статистическая обработка данных; Ю.О. Жариков, А.Н. Гаджихмедова — написание текста; В.Н. Николенко, В.Т. Ивашкин — редактирование текста.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. 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 and agree to be accountable for all aspects of the work. Yu.O. Zharikov, V.N. Nikolenko, V.T. Ivashkin created the concept and design of the study; R.V. Maslennikov, A.M. Aliyeva, Yu.O. Zharikov collected and processed the material; R.V. Maslennikov, T.S. Zharikova performed data statistical processing; Yu.O. Zharikov, A.N. Gadzhikhmedova wrote the text; V.N. Nikolenko, V.T. Ivashkin edited the text.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kukes V.G., Nikolenko V.N., Pavlov C.S., et al. The correlation of somatotype of person with the development and course of various diseases: results of Russian research // Russian Open Medical Journal. 2018. Vol. 7, N. 3. P. 301. doi: 10.15275/rusomj.2018.0301
2. Russkikh A., Samotyosov P., Gorbunov N., et al. Standard anatomy a liver's porto-caval canal among men with different types of constitution (constitutional peculiarities male liver's porto-caval canal) // European Journal of Natural History. 2011. N 5. P. 6–12.
3. Kamarudin K.S., Yi L.Y., Muda W.A.M.W. Somatotype and cardiovascular diseases risk factors among government employees in Kuala Terengganu, Malaysia // International Journal of Kinanthropometry. 2021. Vol. 1, N 1. P. 61–71. doi: 10.34256/ijk2119
4. Cinarli F.S., Kafkas M.E. The effect of somatotype characters on selected physical performance parameters // Physical Education of Students. 2019. T. 23, N 6. P. 279–287. doi: 10.15561/20755279.2019.0602
5. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Москва : Наука, 2009. 392 с.
6. Колесников В.А., Руднев С.Г., Николаев Д.В., и др. О новом протоколе оценки соматотипа по схеме Хит–Картера в программном обеспечении биоимпедансного анализатора состава тела // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2016. № 4. С. 4–13.
7. Heath B.H., Carter J.E. A modified somatotype method // Am J Phys Anthropol. 1967. Vol. 27, N 1. P. 57–74. doi: 10.1002/ajpa.1330270108
8. Koleva M., Nacheva A., Boev M. Somatotype and disease prevalence in adults // Rev Environ Health. 2002. Vol. 17, N 1. P. 65–84. doi: 10.1515/REVEH.2002.17.1.65
9. Tsoris A., Marlar C.A. Use of the Child Pugh score in liver disease. 2019.

REFERENCES

1. Kukes V.G, Nikolenko VN, Pavlov CS, et al. The correlation of somatotype of person with the development and course of various diseases: results of Russian research. *Russian Open Medical Journal*. 2018;7(3):301. doi: 10.15275/rusomj.2018.0301
2. Russkikh A, Samotyosov P, Gorbunov N, et al. Standard anatomy a liver's porto-caval canal among men with different types of constitution (constitutional peculiarities male liver's porto-caval canal). *European Journal of Natural History*. 2011;(5):6–12.
3. Kamarudin KS, Yi LY, Muda WAMW. Somatotype and cardiovascular diseases risk factors among government employees in Kuala Terengganu, Malaysia. *International Journal of Kinesanthropometry*. 2021;1(1):61–71. doi: 10.34256/ijk2119
4. Cinarli FS, Kafkas ME. The effect of somatotype characters on selected physical performance parameters. *Physical Education of Students*. 2019;23(6):279–287. doi: 10.15561/20755279.2019.0602
5. Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaya IG, Rudnev SG. *Bioimpedance analysis of human body composition*. Moscow: Nauka; 2009. 392 p. (In Russ).
6. Kolesnikov VA, Rudnev SG, Nikolaev DV, et al. On a new protocol of the Heath–Carter somatotype assessment using software for body composition bioimpedance analyzer. *Lomonosov Journal of Anthropology (Moscow University Anthropology Bulletin)*. 2016;(4):4–13. (In Russ).
7. Heath BH, Carter JE. A modified somatotype method. *Am J Phys Anthropol*. 1967;27(1):57–74. doi: 10.1002/ajpa.1330270108
8. Koleva M, Nacheva A, Boev M. Somatotype and disease prevalence in adults. *Rev Environ Health*. 2002;17(1):65–84. doi: 10.1515/REVEH.2002.17.1.65
9. Tsois A, Marlar CA. *Use of the Child Pugh score in liver disease*. 2019.

ОБ АВТОРАХ

*** Жариков Юрий Олегович**, к.м.н.;

адрес: Российская Федерация, 125009, Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10;

ORCID: 0000-0001-9636-3807;

eLibrary SPIN: 6641-2708;

e-mail: dr_zharikov@mail.ru

Масленников Роман Вячеславович, к.м.н.;

ORCID: 0000-0001-7513-1636;

eLibrary SPIN: 3119-8690;

e-mail: mmmm00@yandex.ru

Гаджихмедова Аида Нурмагомедовна;

ORCID: 0000-0003-2557-5647;

eLibrary SPIN: 7410-4182;

e-mail: ai.kidman@mail.ru

Жарикова Татьяна Сергеевна, к.м.н.;

ORCID: 0000-0001-6842-1520;

eLibrary SPIN: 3442-6419;

e-mail: dr_zharikova@mail.ru

Алиева Алия Махмудовна;

ORCID: 0000-0002-7606-2246;

eLibrary SPIN: 2680-5872;

e-mail: aliya1993@mail.ru

Николенько Владимир Николаевич, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0001-9532-9957;

eLibrary SPIN: 8257-9084;

e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Ивашкин Владимир Трофимович, д.м.н., профессор, академик РАН;

ORCID: 0000-0002-6815-6015;

eLibrary SPIN: 3551-0890;

e-mail: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

AUTHORS' INFO

*** Yury O. Zharikov**, MD, Cand. Sci. (Med.);

address: 11 bldg. 10 Mokhovaya street, 125009 Moscow, Russian Federation;

ORCID: 0000-0001-9636-3807;

eLibrary SPIN: 6641-2708;

e-mail: dr_zharikov@mail.ru

Roman V. Maslennikov, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-7513-1636;

eLibrary SPIN: 3119-8690;

e-mail: mmmm00@yandex.ru

Aida N. Gadziakhmedova;

ORCID: 0000-0003-2557-5647;

eLibrary SPIN: 7410-4182;

e-mail: ai.kidman@mail.ru

Tatiana S. Zharikova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-6842-1520;

eLibrary SPIN: 3442-6419;

e-mail: dr_zharikova@mail.ru

Aliya M. Aliyeva, MD;

ORCID: 0000-0002-7606-2246;

eLibrary SPIN: 2680-5872;

e-mail: aliya1993@mail.ru

Vladimir N. Nikolenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-9532-9957;

eLibrary SPIN: 8257-9084;

e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Vladimir T. Ivashkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences;;

ORCID: 0000-0002-6815-6015;

eLibrary SPIN: 3551-0890;

e-mail: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.430317>

Рецептивность эндометрия у пациенток репродуктивного возраста до и после односторонней аднексэктомии по поводу серозной и муцинозной цистаденом яичников

Л.М. Михалёва^{1, 2, 3}, А.А. Соломатина^{2, 4}, А.И. Гашимова^{1, 4}, А.Е. Бирюков^{1, 2}, Н.А. Грачева², С.А. Михалёв⁴, Е.А. Тумасян^{1, 4}, П.Дж. Исмаилова⁴, В.В. Банин^{1, 5}

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация;

² Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация;

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация;

⁴ Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация;

⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В настоящее время наблюдается рост доброкачественных опухолей яичников, которые негативно влияют на репродуктивное здоровье женщин. Около 30% пациенток с новообразованиями яичников имеют проблемы с репродуктивной функцией. С каждым годом всё больше внимания уделяется изучению изменений в эндометрии на фоне доброкачественных опухолей яичников, приводящих к нарушению его рецептивности и, как следствие, к снижению вероятности успешного зачатия и вынашивания. Пациентки, стремящиеся сохранить свою фертильность, предпочитают органосохраняющие хирургические вмешательства, однако в клинической практике нередко необходима аднексэктомия ввиду отсутствия интактной овариальной ткани.

Цель исследования — анализ морфофункционального состояния эндометрия и его рецептивности у пациенток с серозной и муцинозной цистаденомами яичников до и после хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование включены пациентки репродуктивного возраста с доброкачественными эпителиальными опухолями яичников, не получавшие гормональные препараты в течение полугода до оперативного лечения: 1-я группа — 32 пациентки со серозной цистаденомой; 2-я группа — 30 пациенток с муцинозной цистаденомой. До и через 6–12 мес после односторонней аднексэктомии выполняли пайпель-биопсию эндометрия в период предполагаемого «окна имплантации». Исследовали качественные и количественные параметры пиноподий, изучали выраженность экспрессии эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в железах и строме эндометрия.

Результаты. На дооперационном этапе установлено снижение числа развитых пиноподий у наблюдаемых с серозной цистаденомой яичника, уменьшение экспрессии ER в строме, PR — в строме и в железах. В послеоперационном периоде обнаружено увеличение количества зрелых пиноподий, повышение экспрессии ER в строме и PR — в строме и железах. При анализе данных у пациенток с муцинозной цистаденомой до оперативного вмешательства отмечено снижение экспрессии ER в строме и в железах, PR — в строме и в железах, уменьшение количества развитых пиноподий. После хирургического лечения у пациенток с муцинозной цистаденомой в сравнении с данными исследуемых с серозной формой в железистом компоненте эндометрия экспрессия как ER, так и PR была ниже, также ниже была и экспрессия PR в стромальном компоненте; зафиксировано увеличение числа развивающихся пиноподий.

Заключение. Наличие доброкачественных опухолей яичников сопровождается нарушениями морфофункционального состояния и рецептивности эндометрия к половым гормонам, а своевременное оперативное вмешательство благоприятно влияет на данные показатели и повышает репродуктивный потенциал женщин.

Ключевые слова: серозная цистаденома яичника; муцинозная цистаденома яичника; односторонняя аднексэктомия; рецептивность эндометрия; эстрогеновые рецепторы; прогестероновые рецепторы; пиноподии.

Как цитировать:

Михалёва Л.М., Соломатина А.А., Гашимова А.И., Бирюков А.Е., Грачева Н.А., Михалёв С.А., Тумасян Е.А., Исмаилова П.Д., Банин В.В. Рецептивность эндометрия у пациенток репродуктивного возраста до и после односторонней аднексэктомии по поводу серозной и муцинозной цистаденом яичников // Морфология. 2022. Т. 160, № 3. С. 177–188. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.430317>

Рукопись получена: 18.05.2023

Рукопись одобрена: 19.05.2023

Опубликована: 07.06.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.430317>

Receptive status of the endometrium in patients of reproductive age with serous and mucinous ovarian cystadenoma before and after unilateral adnexectomy

Lyudmila M. Mikhaleva^{1, 2, 3}, Antonina A. Solomatina^{2, 4}, Aysel I. Gashimova^{1, 4},
Andrey E. Biryukov^{1, 2}, Natalia A. Gracheva², Sergey A. Mikhalev⁴, Elizaveta A. Tumasyan^{1, 4},
Parvana J. Ismailova⁴, Victor V. Banin^{1, 5}

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation;

² City Clinical Hospital N 31 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Currently, the incidence of benign ovarian tumors has increased, and numerous studies have reported its negative effect on women's reproductive health. In modern literature, approximately 30% of patients with ovarian neoplasms have reproductive problems. In the presence of ovarian diseases, changes in the endometrium alter its receptivity, thereby reducing the chances of successful conception and gestation and gaining increasing attention. Patients seeking to preserve their reproductive function prefer organ-preserving surgical interventions; however, in clinical practice, adnexectomy is often necessary because of damaged ovarian tissue.

AIM: To analyze the morphofunctional state of the endometrium and its receptivity in patients with serous and mucinous ovarian cystadenomas before and after surgical treatment.

MATERIALS AND METHODS: The prospective study included patients of reproductive age with benign epithelial tumors (serous/mucinous cystadenomas) who had not received hormonal drugs for 6 months before surgical treatment. Group 1 included 32 patients with serous cystadenoma, and group 2 included 30 patients with mucinous cystadenoma. Before and 6–12 months after unilateral salpingo-oophorectomy, a pipelle biopsy of the endometrium was performed during the "implantation window." The qualitative and quantitative parameters of pinopodes were examined, and the expression levels of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the glands and stroma of the endometrium were evaluated.

RESULTS: Preoperatively, the number of pinopodes decreased in patients with serous cystadenoma, and the expression level of ER in the stroma and those of PR in the stroma and glands was reduced. Postoperatively, the number of mature pinopodes increased, and the expression levels of ER in the stroma and PR in the stroma and glands was increasing. Preoperatively, in patients with mucinous cystadenomas, the expression levels of ER in the stroma and glands and PR in the stroma and glands decreased, and the number of pinopodes reduced. Postoperatively, compared with patients with serous cystadenomas in the glandular component of the endometrium, those with mucinous cystadenoma had lower expression levels of both ER and PR, lower PR expression level in the stromal component, and increased number of pinopodes.

CONCLUSIONS: The results of this study showed that benign ovarian tumors are accompanied by impaired morphofunctional state and receptivity of the endometrium, and timely surgical intervention positively affects these indicators and increases the reproductive potential of women.

Keywords: serous ovarian cystadenoma; mucinous ovarian cystadenoma; unilateral salpingo-oophorectomy; endometrial receptivity; estrogen receptors; progesterone receptors; pinopodes.

To cite this article:

Mikhaleva LM, Solomatina AA, Gashimova AI, Biryukov AE, Gracheva NA, Mikhalev SA, Tumasyan EA, Ismailova PJ, Banin VV. Receptive status of the endometrium in patients of reproductive age with serous and mucinous ovarian cystadenoma before and after unilateral adnexectomy. *Morphology*. 2022;160(3):177–188. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.430317>

Received: 18.05.2023

Accepted: 19.05.2023

Published: 07.06.2023

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время наблюдается рост доброкачественных опухолей яичников (ДОЯ), которые негативно влияют на репродуктивное здоровье женщин [1, 2]. За последнее десятилетие отмечено увеличение частоты встречаемости ДОЯ: с 7–10 до 25% всех опухолей репродуктивной системы [3]. В России заболеваемость опухолями яичников составляет 16,5 на 100 тыс. женского населения [4, 5]. Важно отметить, что пациентки с ДОЯ репродуктивного возраста занимают до 60% общего числа заболевших, а 72% из них ещё не выполнили свою репродуктивную функцию [3]. Около 30% пациенток с новообразованиями яичников имеют проблемы с репродуктивной функцией [6]. Учитывая то, что ДОЯ выявляются чаще других заболеваний женской половой системы, вопрос репродуктивного здоровья женщин с такими новообразованиями первостепенен [7, 8]. С каждым годом всё больше внимания уделяется изучению изменений в эндометрии на фоне заболеваний яичников, приводящих к нарушению его рецептивности и, как следствие, к снижению вероятности успешного зачатия и вынашивания [9–12]. Пациентки, стремящиеся сохранить свою репродуктивную функцию, предпочитают органосохраняющие хирургические вмешательства, однако в клинической практике нередко необходима аднексэктомия [13]. Именно поэтому всё чаще поднимается вопрос влияния лапароскопической цистэктомии на эндометрий [14–16].

На сегодняшний день морфофункциональная состоятельность эндометрия — ключевой фактор успешной имплантации бластоцисты [17–19], поэтому для оценки фертильности женщины существует объективный метод, который основывается на определении уровня рецептивности эндометрия к половым гормонам. Проводится анализ количества эстрогеновых (ER) и прогестероновых рецепторов (PR) в стромальных и железистых клетках слизистой оболочки матки при помощи иммуногистохимической реакции [20]. Отмечена повышенная экспрессия ER в железах эндометрия в секреторную фазу цикла при наличии ДОЯ, а уровень PR снижается в течение всего менструального цикла [21, 22]. Важно отметить, что стероидные гормоны также оказывают влияние на формирование клеток на поверхности апикальной мембраны пиноподий, количество и степень зрелости которых служат прогностическими факторами успешной имплантации [23]. По процентному числу и степени зрелости пиноподии разделяют на три класса: обильные (более 50%), умеренные (20–50%) и немногочисленные (менее 20%), а также развивающиеся, зрелые и регрессирующие. При недостаточном количестве клеток поверхностного эпителия эндометрия, имеющих куполообразные выпячивания, вероятность имплантации бластоцисты снижается, а в ряде случаев является невозможной [24, 25]. Перечисленные морфофункциональные изменения слизистой оболочки матки приводят к снижению рецептивности к половым гормонам, нарушению секреторной трансформации эндометрия и имплантации эмбриона [26].

Цель исследования — анализ морфофункционального состояния эндометрия и его рецептивности у пациенток с серозной и муцинозной цистаденомами яичников до и после хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное, одноцентровое, выборочное, контролируемое, нерандомизированное, клиническое исследование включены 62 пациентки репродуктивного возраста (от 19 до 45 лет). Критерии включения: нормальный менструальный цикл; состояние до или после односторонней аднексэктомии по поводу ДОЯ; отсутствие приёма гормональных препаратов в течение полугода до оперативного лечения; индекс массы тела в пределах нормативных значений (18,5–24,9 кг/м²).

Лечение проводили в гинекологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения Москвы». Всем обследуемым предоставлена информация о методах исследования, пациентки дали письменное информированное согласие на участие в нём, протокол одобрен этическим комитетом Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского. Период наблюдения — с 2020 по 2022 г.

Женщины были разделены на две группы в зависимости от морфологического варианта новообразования: 1-ю группу составили 32 пациентки с серозной цистаденомой яичника, 2-ю — 30 наблюдаемых с муцинозной цистаденомой. Группа сравнения была представлена 30 соматически здоровыми женщинами репродуктивного возраста с регулярной менструальной функцией, без оперативных вмешательств на гонадах, имевшими спонтанную овуляцию и не принимавшими КОК в течение полутора лет. Пациенткам выполняли аспирационную биопсию эндометрия в середине секреторной фазы менструального цикла (на 6–8-й день после овуляции — «окно имплантации»). День овуляции определяли по уровню прогестерона в плазме крови, визуализации жёлтого тела в яичнике и свободной жидкости в малом тазу (по данным ультразвукового исследования органов малого таза).

Для изучения образцов тканей с использованием световой микроскопии препараты заготавливали в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP300 S (Leica Microsystems, Германия) с последующей заливкой в парафин на станции Leica EG 1150 (Leica Microsystems, Германия). Окрашивание гистологических срезов толщиной 4 мкм гематоксилином и эозином проводили в автоматической станции Leica ST5010 (Leica Microsystems, Германия). Микроскопию выполняли на триокулярном микроскопе модели Leica DMLB (окуляры с увеличением в 10 раз) с использованием цифровой камеры Leica DFC 420 (Leica Microsystems, Германия). В микропрепаратах проводили патоморфологическую оценку эндометрия с учётом стадии и фазы менструального цикла. Морфофункциональные особенности поверхностного эпителия

эндометрия (пиноподии) исследовали с применением морфометрического метода, определяя процентное количество клеток пиноподий путем подсчёта в 10 полях зрения с помощью светового микроскопа Leica DMLB при увеличении в 400 раз. В биоптатах дополнительно выполняли иммуногистохимическое исследование с изучением уровня экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в железистом и стромальном компонентах эндометрия. Иммуногистохимическое окрашивание осуществляли в иммуностейнере BenchMark ULTRA IHC/ISH (Roche, Швейцария) с использованием кроличьих моноклональных первичных антител к CONFIRM антипрогестероновым рецепторам (PR)-(1E2) (Roche, Швейцария), связывающихся с PR A и PR B; и кроличьих моноклональных первичных антител к CONFIRM антиэстрогеновым рецепторам (ER)-(SP1) (Roche, Швейцария), связывающихся с ER1. Иммуногистохимическую реакцию оценивали полуколичественным методом с использованием метода гистологического подсчёта HS (Histochemical Score): осуществляли подсчёт числа клеток с положительной ядерной экспрессией на 100 клеток в 10 полях зрения на увеличении $\times 200$ по формуле: $HS = \sum P(i) \times i$, где i — интенсивность окрашивания со значением 0, 1, 2 или 3; $P(i)$ — процент окрашенных клеток для каждой интенсивности (негативная, слабая, умеренная, сильная). Степень выраженности экспрессии ER и PR оценивали в баллах: 0–10 — отсутствие экспрессии, 11–100 — слабая экспрессия, 101–200 — умеренная, 201–300 — выраженная. В качестве контрольных значений использовали данные литературы, полученные в фазе секреции у женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом при отсутствии гормональной контрацепции в течение 6 мес до операции с овуляцией на 14 ± 2 -й день цикла, нормальным уровнем прогестерона и тестостерона в плазме крови.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программ Statistica 13.3 и Microsoft Excel 2019. Для выявления статистической значимости различий количественно измеренных показателей экспрессии ER и PR в стромальном и железистом компонентах эндометрия до и после

операции использован непараметрический критерий Уилкоксона для сравнения связанных парных выборок. Различия между показателями считали значимыми при $p < 0,01$. Для выявления статистической значимости различий медианных значений экспрессии ER и PR в стромальных и в железистых клетках между пациентами с серозной и муцинозной цистаденомами яичников применён непараметрический U-критерий Манна–Уитни для двух независимых выборок. Для анализа различий между пациентками разных возрастов также использован непараметрический критерий U-критерий Манна–Уитни в связи с тем, что данные по большинству шкал не соответствуют нормальному распределению. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе данных патоморфологического исследования до оперативного вмешательства в 1-й группе зафиксировано, что у 9 пациенток (28,3%) эндометрий соответствовал средней стадии фазы секреции, у 17 (55,5%) — поздней стадии фазы пролиферации, у 4 (16,2%) — ранней стадии фазы секреции. Морфометрия биоптатов слизистой матки свидетельствует о снижении способности поверхностного эпителия к формированию люминальных выростов. У 9 наблюдаемых (30,01%) обнаружены развивающиеся и зрелые пиноподии, занимающие 70% клеток апикальной мембраны, что согласуется с исследуемой фазой менструального цикла. У 2 исследуемых (6,66%) определялись развивающиеся пиноподии в 10–15% клеток, что указывает на задержку секреторной трансформации эндометрия и, как следствие, своевременного открытия окна имплантации (рис. 1, а). Люминальные выросты поверхностного эпителия эндометрия у 19 пациенток (63,33%) отсутствовали.

Выявлены значимые различия медианных значений показателей до и после операции. У пациенток с серозной цистаденомой значительно увеличились медианные значения экспрессии ER после односторонней

Таблица 1. Анализ различий показателей экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в строме и железе до и после операции у пациенток с серозной цистаденомой яичников

Table 1. Analysis of differences in the expression of estrogen and progesterone receptors in the stroma and gland before and after surgery in patients with serous ovarian cystadenoma

Показатели	Медиана [Q1; Q3] (Xmax; Xmin)		Z	p
	до операции (n=62)	после операции (n=62)		
Экспрессия эстрогеновых рецепторов:				
строма	82,50 [67,0; 109,25] (34; 147)	92,0 [77,25; 130,0] (34; 285)	2,94*	0,003
железа	90,50 [67,75; 132,50] (34; 292)	156,0 [92,75; 261,25] (23; 295)	2,94*	0,003
Экспрессия прогестероновых рецепторов:				
строма	220,50 [172,25; 231,0] (125; 311)	239 [209; 265] (123; 298)	1,73	0,084
железа	35,0 [14,25; 52,0] (7; 189)	47 [25; 131] (7; 298)	3,598*	<0,001

Примечание. |Z| — модуль значения критерия Уилкоксона; в табл. 1–7 Xmax — максимальное значение; Xmin — минимальное значение; * различия статистически значимы на уровне $p < 0,01$.

Note: |Z| — the Wilcoxon criterion value modulus; in tables 1–7 Xmax — the maximum value; Xmin — minimum value; * differences are statistically significant at $p < 0.01$.

аднексэктомии как в стромальном компоненте эндометрия (до операции — 82,5; после операции — 92,0; $p=0,003$), так и в железистом (до операции — 90,5; после операции — 156,0; $p=0,003$), а также увеличилось

медианное значение экспрессии PR в железистых клетках эндометрия после операции (47) по сравнению со значениями до операции — 35 ($p < 0,001$) (табл. 1, рис. 2).

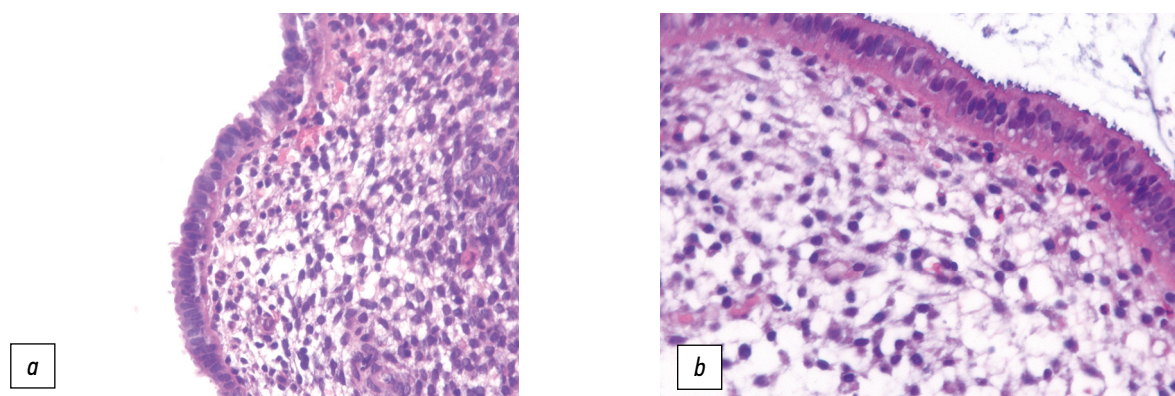


Рис. 1. Пиноподии эндометрия у пациенток с серозной цистаденомой яичников: *a* — на поверхности эпителия до операции наблюдаются развивающиеся пиноподии (10–15%); *b* — через 6–12 мес после операции на поверхности эпителия имеются зрелые пиноподии (70–90%).

Fig. 1. Pinopodiums of the endometrium in patients with serous ovarian cystadenoma: *a* — developing pinopodiums are observed on the surface of the epithelium before surgery (10–15%); *b* — 6–12 months after the operation, there are mature pinopodiums (70–90%) on the surface of the epithelium.

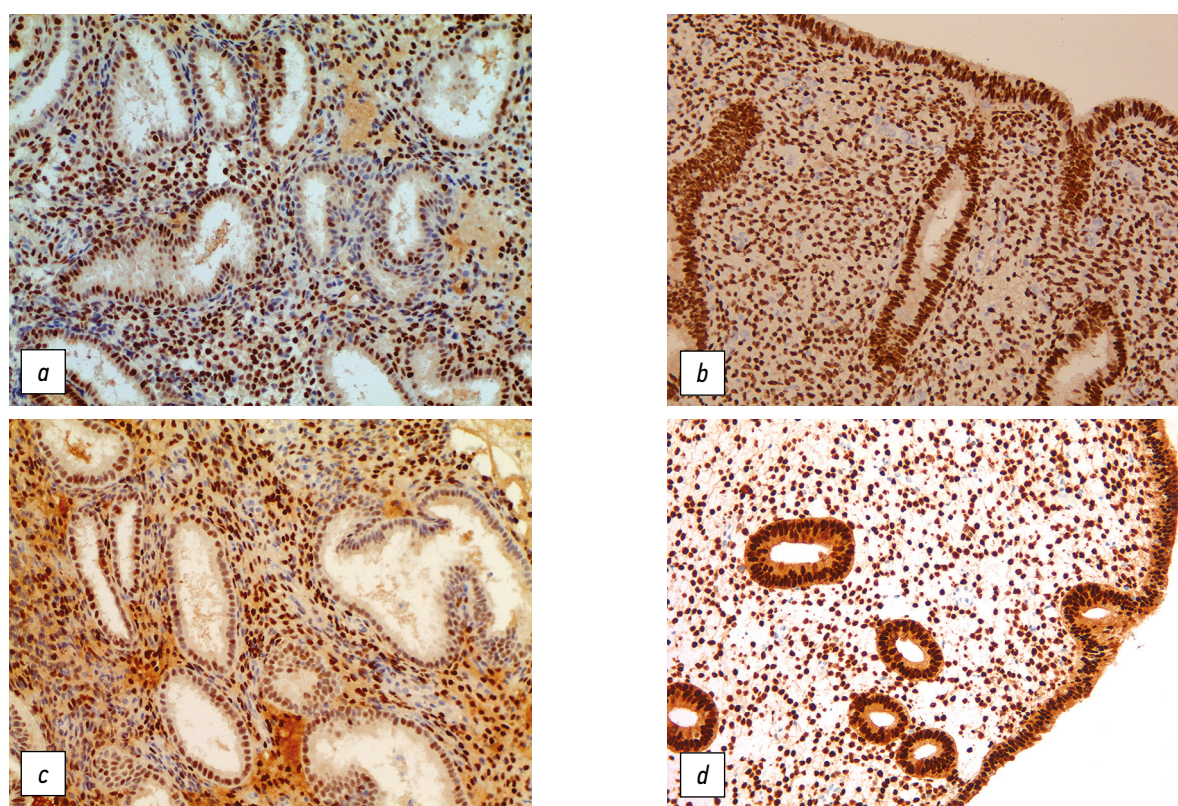


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование с антителами к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам у пациенток с серозной цистаденомой яичников: *a* — низкое содержание ER в железистом и стромальном компонентах эндометрия до операции; *b* — повышение экспрессии ER в железах и строме после операции; *c* — снижение уровня PR в железах и строме слизистой оболочки матки до операции; *d* — нормальная экспрессия PR в железистом и стромальном компонентах эндометрия после операции.

Fig. 2. Immunohistochemical study with antibodies to estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in patients with serous ovarian cystadenoma: *a* — low content of ER in the glandular and stromal components of the endometrium before surgery; *b* — increased expression of ER in the glands and stroma after surgery; *c* — decrease in the level of PR in the glands and stroma of the uterine mucosa before surgery; *d* — normal expression of PR in the glandular and stromal components of the endometrium after surgery.

Через 6–12 мес после оперативного вмешательства у 17 пациенток (56,66%) с серозной цистаденомой отмечено увеличение количества биоптатов, идентифицируемых как средняя стадия фазы секреции ($p \leq 0,05$). Поздняя стадия фазы пролиферации эндометрия выявлена у 7 пациенток (23,33%) этой группы, ранняя стадия лютеиновой фазы — у 6 (20,01%). При определении процентного количества клеток, содержащих на своей апикальной поверхности люминальные выросты, установлено статистически незначимое увеличение их числа. Зрелые пиноподии зафиксированы у 16 пациенток (51,34%), клетки занимали 70–90% поверхностного эпителия (рис. 1, *b*), у 6 обследуемых (20,0%) отмечены регрессирующие пиноподии в 20% клеток апикальной мембраны, у 8 пациенток (26,66%) куполообразные выросты не визуализировались, что ассоциировано с нарушением имплантационных свойств эндометрия.

Патоморфологическая оценка эндометрия во 2-й группе (пациентки с муцинозной цистаденомой) до односторонней аднексэктомии установила, что полученные биоптаты соответствовали средней стадии фазы секреции у 7 обследуемых (23,33%), у 15 наблюдаемых (50,00%) — поздней стадии фазы пролиферации, у 8 пациенток (26,66%) — ранней стадии фазы секреции. Зрелые пиноподии, занимающие более 70% поверхностного эпителия, определены у 5 пациенток (16,66%). Отмечено, что у 11 женщин (36,66%) пиноподии находились на стадии развивающихся и занимали 50–60% поверхностного эпителия (рис. 3, *a*), люминальные выросты поверхностного эпителия отсутствовали у 14 наблюдаемых (46,66%).

При сравнении данных до операции у пациенток с серозной и муцинозной цистаденомами яичников значения экспрессии PR в стромальном компоненте были выше у пациенток с муцинозной цистаденомой (225), чем в 1-й группе — 220,5 ($p=0,01$) (табл. 2 и 3). При анализе данных у пациенток с муцинозной цистаденомой яичника после операции значимо снизились медианные показатели экспрессии PR в строме эндометрия (221) по сравнению с дооперационными значениями — 225 ($p < 0,001$) (рис. 4).

При динамическом наблюдении через 6–12 мес после односторонней аднексэктомии в биоптатах обнаружено отставание от стадии менструального цикла. У 11 пациенток (36,66%) эндометрий находился в ранней стадии фазы секреции, у 9 (30,0%) — в поздней стадии фазы пролиферации и лишь у 10 (33,33%) совпадал с серединой второй фазы цикла. У 11 наблюдаемых (36,66%) выросты апикальной мембраны определены как развивающиеся умеренные и немногочисленные (30–40%) (рис. 3, *b*), у 10 (33,33%) — как обильные, занимающие 60–70% поверхностного эпителия. Отсутствие пиноподий зафиксировано у 9 обследуемых (30,0%).

Однако при сравнении данных после операции у исследуемых с муцинозной цистаденомой яичников медианные значения показателей экспрессии ER были значительно ниже в железистых клетках эндометрия (92), чем у пациенток с серозной неоплазией — 156 ($p=0,04$), ниже были и значения показателей экспрессии PR в стромальных клетках (221), чем у пациенток с серозной цистаденомой — 239 ($p=0,02$). Нами также выявлено, что у исследуемых с муцинозной цистаденомой яичников значения показателей экспрессии PR в железах эндометрия были ниже (22,5), чем в группе с серозной цистаденомой, — 47 ($p < 0,001$) (табл. 4).

В нашем исследовании проведена оценка гормонального статуса с учётом формирования возрастных групп (группа 1 — пациентки в возрасте 20–35 лет, группа 2 — пациентки в возрасте 36 лет и старше). При анализе данных пациенток с эпителиальными опухолями яичников двух возрастных групп до оперативного вмешательства уровень медианного значения экспрессии PR в железистом компоненте эндометрия у женщин старше 35 лет был значительно ниже (38,0), чем у исследуемых группы 1 — 48,0 ($p=0,001$). В то же время после операции у женщин старшей возрастной группы выявлены более низкие показатели экспрессии в стромальных клетках как ER — 92 (у женщин до 35 лет — 98; $p=0,014$), так и PR — 217 (у женщин до 36 лет — 245; $p=0,001$), а также более низкие значения экспрессии PR в железистых

Таблица 2. Анализ различий показателей экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в строме и железе до и после операции у пациентов с муцинозной цистаденомой яичников

Table 2. Analysis of differences in the expression of estrogen and progesterone receptors in the stroma and gland before and after surgery in patients with ovarian mucinous cystadenoma

Показатели	Медиана [Q1; Q3] (Xmax; Xmin)		Z	p
	до операции (n=60)	после операции (n=60)		
Экспрессия эстрогеновых рецепторов:				
stroma	87 [65; 114] (31; 147)	92,5 [78,0; 115,0] (7; 189)	0,920	0,36
gland	94 [65; 134] (34; 296)	92 [89; 195] (23; 296)	0,02	0,99
Экспрессия прогестероновых рецепторов:				
stroma	225 [218; 276] (125; 311)	221,0 [191,25; 225,0] (78; 287)	3,67*	<0,001
gland	38 [21; 87] (7; 189)	22,5 [17,0; 37,0] (10; 298)	1,87	0,06

Примечание: |Z| — модуль значения критерия Уилкоксона; * различия статистически значимы на уровне $p < 0,01$.

Note: |Z| — the Wilcoxon criterion value modulus; * differences are statistically significant at $p < 0,01$.

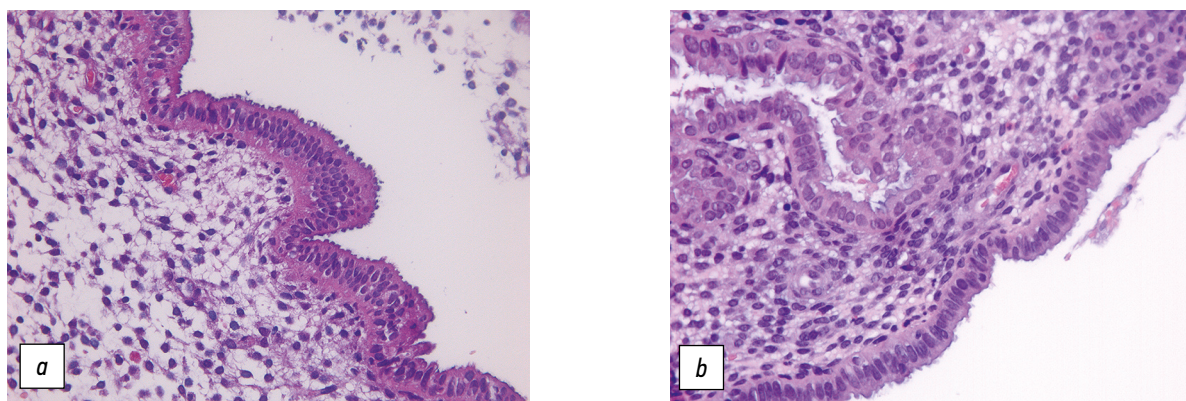


Рис. 3. Пиноподии эндометрия у пациенток с муцинозной цистаденомой яичников: *a* — развивающиеся пиноподии (50–60%) на поверхности эпителия до операции; *b* — через 6–12 мес после операции на поверхности эпителия имеются развивающиеся пиноподии (30–40%).

Fig. 3. Endometrial pinopodium in patients with ovarian mucinous cystadenoma: *a* — developing pinopodium (50–60%) on the surface of the epithelium before surgery; *b* — 6–12 months after the operation, there are developing pinopodiums on the surface of the epithelium (30–40%).

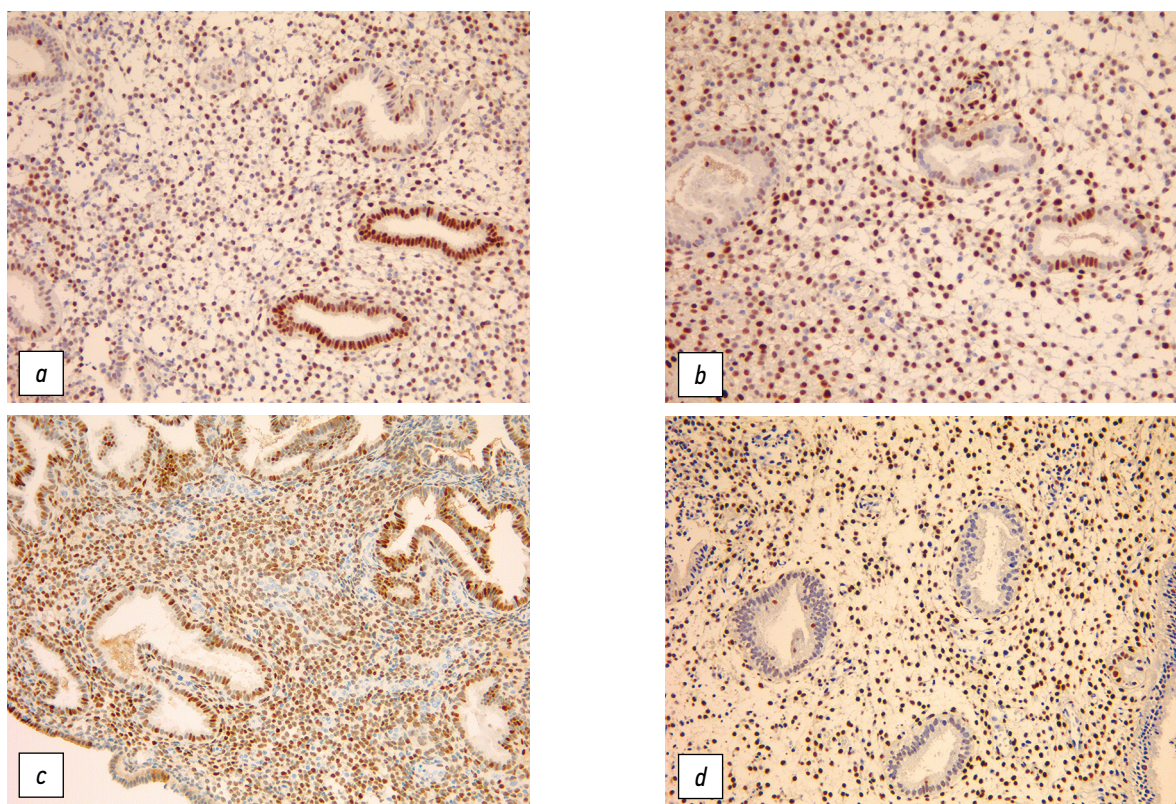


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование с антителами к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам у пациенток с муцинозной цистаденомой яичников: *a* — низкое содержание ER в железистом и стромальном компонентах эндометрия до операции; *b* — снижение уровня ER в железах и строме слизистой оболочки матки после операции; *c* — низкое содержание PR в строме слизистой оболочки матки до операции; *d* — снижение экспрессии PR в строме и железах после операции.

Fig. 4. Immunohistochemical study with antibodies to estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in patients with ovarian mucinous cystadenoma: *a* — low content of ER in the glandular and stromal components of the endometrium before surgery; *b* — decrease in the level of ER in the glands and stroma of the uterine mucosa after surgery; *c* — low content of PR in the stroma of the uterine mucosa before surgery; *d* — decrease in PR expression in the stroma and glands after surgery.

клетках эндометрия — 27 (у женщин до 35 лет — 47; $p < 0,001$) (табл. 5).

При анализе двух возрастных групп пациенток с муцинозной цистаденомой яичников до операции не выявлено

значимых различий по показателям экспрессии ER и PR в стромальном и железистом компонентах эндометрия. Однако после операции у женщин с муцинозной цистаденомой в старшей возрастной группе наблюдались

Таблица 3. Анализ различий экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в строме и железе между пациентами с серозной и муцинозной цистаденомами яичников до операции, U-критерий Манна–Уитни

Table 3. Analysis of differences in the expression of estrogen and progesterone receptors in the stroma and gland between patients with serous and mucinous ovarian cystadenomas before surgery, Mann–Whitney U-test

Показатели до операции	Медиана [Q1; Q3] (Xmax; Xmin)		U	p
	серозная цистаденома яичников	муцинозная цистаденома яичников		
Экспрессия эстрогеновых рецепторов:				
стромы	82,5 [67,0; 109,25] (34; 147)	87 [65; 114] (31; 147)	1688	0,80
железы	90,50 [67,75; 132,50] (34; 292)	94 [65; 134] (34; 296)	1570	0,37
Экспрессия прогестероновых рецепторов:				
стромы	220,50 [172,25; 231,0] (125; 311)	225 [218; 276] (125; 311)	1274*	0,01
железы	35,0 [14,25; 52,0] (7; 189)	38 [21; 87] (7; 189)	1610	0,50

* различия статистически значимы на уровне $p < 0,01$.

* differences are statistically significant at $p < 0.01$.

Таблица 4. Анализ различий экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в строме и железе между пациентками с серозной и муцинозной цистаденомой яичников через 6–12 мес после операции, U-критерий Манна–Уитни

Table 4. Analysis of differences in the expression of estrogen and progesterone receptors in the stroma and gland between patients with serous and mucinous ovarian cystadenoma 6–12 months after surgery, Mann–Whitney U-test

Показатели после операции	Медиана [Q1; Q3] (Xmax; Xmin)		U	p
	серозная цистаденома яичников	муцинозная цистаденома яичников		
Экспрессия эстрогеновых рецепторов:				
стромы	92,0 [77,25; 130,0] (34; 285)	92,5 [78,0; 115,0] (7; 189)	1598	0,44
железы	156,0 [92,75; 261,25] (23; 295)	92,0 [89,0; 195,0] (23; 296)	1358*	0,04
Экспрессия прогестероновых рецепторов:				
стромы	239 [209; 265] (123; 298)	221,0 [191,25; 225,0] (78; 287)	1244*	0,02
железы	47 [25; 131] (7; 298)	22,5 [17,0; 37,0] (10; 298)	1134**	<0,001

* различия статистически значимы на уровне $p < 0,01$.

* differences are statistically significant at $p < 0.01$.

Таблица 5. Анализ различий между пациентками с эпителиальными опухолями яичников в возрасте 20–35 лет и старше 36 лет до операции, U-критерий Манна–Уитни

Table 5. Analysis of differences between patients with epithelial ovarian tumors aged 20–35 years and older than 36 years before surgery, Mann–Whitney U-test

Результаты до операции	Медиана [Q1; Q3] (Xmax; Xmin)		U	p
	средний фертильный период (20–35 лет)	поздний фертильный период (36 лет и старше)		
Экспрессия эстрогеновых рецепторов:				
стромы	78,0 [65,0; 111,5] (34; 147)	87,0 [74,0; 109,25] (31; 147)	2276	0,25
железы	94,0 [67,75; 142,25] (55; 224)	94,0 [67,75; 132,50] (34; 296)	2444	0,64
Экспрессия прогестероновых рецепторов:				
стромы	224,50 [213,25; 251,75] (125; 287)	222,5 [206,5; 258,5] (145; 311)	2528	0,897
железы	48,0 [32,75; 95,25] (7; 189)	38,0 [15,0; 50,25] (7; 184)	1772*	0,001

* различия статистически значимы на уровне $p < 0,01$.

* differences are statistically significant at $p < 0.01$.

более низкие показатели экспрессии в строме эндометрия как ER — 90,5 (у женщин до 35 лет — 114; $p < 0,001$), так и PR — 215,5 (у женщин до 35 лет — 239; $p < 0,001$), а также экспрессии PR в железистом компоненте — 21 (у женщин до 35 лет — 172; $p < 0,001$) (табл. 6).

При аналогичном рассмотрении двух возрастных групп пациенток с серозной цистаденомой яичников

до операции у женщин старшей возрастной группы показатели экспрессии ER в железистых клетках эндометрия были выше — 94, чем у женщин младше 35 лет — 76 ($p = 0,049$). А показатели экспрессии PR в железе у женщин старше 35 лет были ниже — 25, чем у женщин младше 35 лет — 47 ($p = 0,002$) (табл. 7). В послеоперационном периоде значимых различий не выявлено.

Таблица 6. Анализ различий между пациентками с эпителиальными опухолями яичников в возрасте 20–35 лет и старше 36 лет после операции, U-критерий Манна–Уитни

Table 6. Analysis of differences between patients with epithelial ovarian tumors aged 20–35 years and older than 36 years after surgery, Mann–Whitney U-test

Результаты после операции	Медиана [Q1; Q3] (Xmax; Xmin)		U	p
	средний фертильный период (20–35 лет)	поздний фертильный период (36 лет и старше)		
Экспрессия эстрогеновых рецепторов:				
строма	98 [87; 130] (65; 235)	92 [73; 115] (29; 285)	2024*	0,014
железа	117 [89; 253] (74; 295)	115 [89; 260] (23–296)	2448	0,423
Экспрессия прогестероновых рецепторов:				
строма	245 [225; 254] (129; 270)	217 [156; 234] (78; 298)	1800**	0,001
железа	47 [31; 260] (11; 298)	27 [17; 83] (7; 280)	1676**	<0,001

* различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$; ** на уровне значимости $p < 0,01$.

* differences are statistically significant at $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Таблица 7. Анализ различий между пациентками с муцинозной цистаденомой яичников в возрасте 20–35 лет и старше 36 лет до операции, U-критерий Манна–Уитни

Table 7. Analysis of differences between patients with ovarian mucinous cystadenoma aged 20–35 years and older than 36 years before surgery, Mann–Whitney U-test

Результаты до операции	Медиана [Q1; Q3] (Xmax; Xmin)		U	p
	средний фертильный период (20–35 лет)	поздний фертильный период (36 лет и старше)		
Экспрессия эстрогеновых рецепторов:				
строма	78 [65; 134] (34; 147)	87,0 [70,45; 106,14] (31; 145)	568	0,81
железа	134 [94; 165] (59; 224)	94 [65; 128] (34; 296)	436	0,07
Экспрессия прогестероновых рецепторов:				
строма	220 [211; 276] (125; 287)	225,0 [215,24; 276,0] (145; 311)	492	0,25
железа	52 [7; 184] (7; 189)	38,0 [24,63; 48,95] (7; 94)	432	0,06

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании установлено, что у пациенток с серозной цистаденомой яичников после односторонней аднексэктомии повысилась экспрессия как ER в стромальном и железистом компонентах эндометрия, так и PR в железистых клетках. Однако у исследуемых с муцинозной цистаденомой яичников в стромальных клетках после оперативного вмешательства экспрессия PR снизилась. Полученные нами данные коррелируют с результатами схожего исследования [12], в котором отмечено снижение экспрессии PR в стромальном компоненте у большинства пациенток после оперативного вмешательства.

При рассмотрении полученных результатов выявлено, что через 6–12 мес после хирургического лечения у пациенток с муцинозной цистаденомой яичников в сравнении с данными исследуемых с серозной цистаденомой в железистом компоненте эндометрия экспрессия как ER, так и PR была ниже, также ниже была и экспрессия PR в стромальном компоненте. Учитывая вышесказанное, можно говорить о более негативном влиянии муцинозной цистаденомы яичников на рецептивность эндометрия даже в послеоперационном периоде, в отличие от серозной цистаденомы.

Выявлено негативное влияние ДОЯ на формирование пиноподий, но в то же время постепенное восстановление способности поверхностного эпителия к их формированию после операции у пациенток более молодого возраста (преимущественно с серозной цистаденомой яичников), что подтверждает эффективность проведенного оперативного лечения. Напротив, отмечено снижение имплантационной способности эндометрия у наблюдаемых позднего фертильного периода с муцинозной цистаденомой.

В нашем исследовании показано, что у пациенток старшей возрастной группы с эпителиальными ДОЯ показатели экспрессии PR в железистых клетках как до хирургического лечения, так и после были ниже, чем в группе пациенток в возрасте 20–35 лет, а в послеоперационном периоде в стромальном компоненте показатели экспрессии как PR, так и ER также были ниже, чем у более молодых пациенток. Такие результаты, безусловно, связаны с тем, что расцвет репродуктивных возможностей женщины, именуемый как средний фертильный период, продолжается до момента достижения 35-летнего возраста, а потому в этом периоде вероятность зачатия и успешного вынашивания плода выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие доброкачественных опухолей яичников сопровождается нарушениями морфофункционального состояния и рецептивности эндометрия к половым гормонам, а своевременное оперативное вмешательство благоприятно влияет на данные показатели и повышает репродуктивный потенциал женщин.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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: Л.М. Михалева — концепция, дизайн исследования, редактирование статьи; А.А. Соломатина — концепция, дизайн исследования, редактирование статьи; А.А. Гашимова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи, статистическая обработка данных; А.Е. Бирюков — сбор и обработка материала, анализ литературных источников; Н.А. Грачева — сбор и обработка материала, анализ литературных источников; С.А. Михалев — сбор и обработка материала, анализ литературных источников; Е.А. Тумасян — сбор и обработка материала; П.Д. Исмаилова — сбор и обработка материала. 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 признательность сотрудникам Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына за помощь в проведении

настоящего исследования и особую благодарность — научным руководителям Михалёвой Людмиле Михайловне, члену-корреспонденту РАН, доктору медицинских наук, профессору, и Соломатиной Антонине Андреевне, доктору медицинских наук, профессору, за значимые замечания и важнейшие советы при проведении исследования и оформлении данной статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution: L.M. Mikhaleva — concept, research design, article editing; A.A. Solomatina — concept, research design, article editing; A.A. Gashimova — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article, statistical data processing; A.E. Biryukov — collection and processing of material, analysis of literary sources; N.A. Gracheva — collection and processing of material, analysis of literary sources; S.A. Mikhalev — collection and processing of material; P.D. Ismailova — collection and processing of material. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the Academician Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery for assistance in conducting this study. The authors express special gratitude to the scientific supervisors Lyudmila Mikhaleva, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor and Antonina Andreevna Solomatina, Doctor of Medical Sciences, Professor for significant comments and important advice during the research and design of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михалева Л.М., Соломатина А.А., Курцер М.А., и др. Иммуногистохимический фенотип рецидивирующих эндометриозных образований яичников // Клиническая и экспериментальная морфология. 2017. № 4. С. 15–1.
2. Михалева Л.М., Соломатина А.А., Болтовская М.Н., и др. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометриоза яичников в зависимости от тяжести заболевания // Клиническая и экспериментальная морфология. 2016. Т. 3, № 3. С. 15–21.
3. Икромова З.М. Соматический и гинекологический статус женщин репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников // Вестник Авиценны. 2017. Т. 19, № 1. С. 7–11. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-1-7-11
4. Mikhaleva L.M., Milovanov A.P., Khovanskaya T.N., et al. Histomorphological and functional features of the eutopic endometrium in patients with ovarian endometriosis after surgery — a clinical study // Reproductive Sciences. 2021. Vol. 28, N 8. P. 2350–2358. doi: 10.1007/s43032-021-00508-3
5. Солопова А.Е., Дудина А.Н., Быченко В.Г., Рубцова Н.А. Стратификация рисков злокачественности образований яичников. Интеграция МРТ в систему O-RADS // Акушерство и гинекология. 2020. № 9. С. 28–37. doi: 10.18565/aig.2020.9.28-37
6. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Абитова М.З., и др. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему // Гинекология. 2020. Т. 22, № 5. С. 44–49. doi: 10.26442/20795696.2020.5.200405
7. Протасова А.Э., Цыпурдеева А.А., Цыпурдеева Н.Д., Солнцева И.А. Принципы диагностики новообразований яичника: минимизация ошибок // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68, № 4. С. 71–82. doi: 10.17816/JOWD68471-82
8. Chen Y.N., Ma F., Zhang Y.D., et al. Ultrasound features improve diagnostic performance of ovarian cancer predictors in distinguishing benign and malignant ovarian tumors // Curr Med Sci. 2020. Vol. 40, N 1. P. 184–191. doi: 10.1007/s11596-020-2163-7
9. Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И., и др. Иммуногистохимическая и морфометрическая оценка тонкого эндометрия // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2020. № 1. С. 37–42. doi: 10.21626/vestnik/2020-1/05
10. Szwarc M.M., Hai L., Gibbons W.E., et al. Early growth response 1 transcriptionally primes the human endometrial stromal cell for decidualization // J Steroid Biochem Mol Biol. 2019. Vol. 189. P. 283–290. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.01.021
11. Аганезов С.С., Пономаренко К.Ю., Мороцкая А.В., Аганезова Н.В. Оценка экспрессии рецепторов эстрогенов и прогесте-

рона в эндометрии у женщин с нарушениями репродуктивной функции в анамнезе // Восточно-европейский научный журнал. 2018. Т. 2, № 30. С. 65–69.

12. Тумасян Е.А., Бирюков А.Е., Грачева Н.А., и др. Рецептивный статус эндометрия при доброкачественных опухолях яичников до и после органосохраняющих операций // Архив патологии. 2022. Т. 84, № 4. С. 29–37. doi: 10.17116/patol20228404129

13. Соломатина А.А., Бреусенко Л.Е., Хамзин И.З., и др. Трехмерная эхография в оценке морфофункционального состояния эндометрия у пациенток после односторонней аднексэктомии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023. Т. 22, № 1. С. 19–26. doi: 10.20953/1726-1678-2023-1-19-26

14. Михалева Л.М., Соломатина А.А., Хованская Т.Н., и др. Морфофункциональное состояние и рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриозом яичников // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 3. С. 68–75. doi: 10.17116/repro20202603168

15. Руденко Ю.А., Кулагина Е.В., Кравцова О.А., и др. Готовность эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению: прогноз по данным ультразвукового и морфологического исследования // Гены и клетки. 2019. Т. 14, № 3. С. 142–146. doi: 10.23868/201906025

16. Краснопольская К.В., Ершова И.Ю., Федорова А.А. Тонкий эндометрий. Лечение бесплодия у женщин с гипоплазией эндометрия. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020.

17. Kliman HJ, Frankfurter D. Clinical approach to recurrent implantation failure: evidence-based evaluation of the endometrium // Fertil Steril. 2019. Vol. 111, N 4. P. 618–628. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.011

18. Махмудова Г.М., Кибанов М.В., Гохберг Я.А. Поиск идеального маркера для оценки рецептивности эндометрия: от гистологии до современных молекулярно-генетических подходов // Альманах клинической медицины. 2019. Т. 47, № 1. С. 12–25. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-005

19. Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Оразов М.Р., и др. Рецептивность эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации // Доктор.Ру. 2022. Т. 21, № 1. С. 27–33. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-27-33

20. Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis // Hum Reprod Update. 2019. Vol. 25, N 2. P. 202–223. doi: 10.1093/humupd/dmy044

21. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, et al. Recurrent implantation failure: definition and management // Reprod Biomed Online. 2014. Vol. 28, N 1. P. 14–38. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011

22. Dorostghoal M, Ghaffari H.O., Marmazi F., Keikhah N. Overexpression of endometrial estrogen receptor-alpha in the window of implantation in women with unexplained infertility // Int J Fertil Steril. 2018. Vol. 12, N 1. P. 37–42. doi: 10.22074/ijfs.2018.5118

23. Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Колотовкина А.В., Бурменская О.В. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом // Архив патологии. 2018. Т. 80, № 3. С. 11–18. doi: 10.17116/patol201880311-18

24. Karaoğlu Ö, Kuyucu Y, Ürünsak İ.F., et al. Morphological features of the secretory phase endometrium in women with unexplained infertility // Ultrastruct Pathol. 2021. Vol. 45, N 3. P. 243–256. doi: 10.1080/01913123.2021.1954117

25. D'Ippolito S, Nicuolo F, Papi M, et al. Expression of pinopodes in the endometrium from recurrent pregnancy loss women. Role of thrombomodulin and ezrin // J Clin Med. 2020. Vol. 9, N 8. P. 2634. doi: 10.3390/jcm9082634

26. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю., Олина А.А. Эндометрий. Атлас. Москва : Медиабюро Статус презенс, 2022. 184 с.

REFERENCES

1. Mikhaleva LM, Solomatina AA, Kurtzer MA, et al. Immunohistochemical phenotype of recurrent ovarian endometriomas. *Clinical and Experimental Morphology*. 2017;(4):15–21. (In Russ).

2. Mikhaleva LM, Solomatina AA, Boltovskaya MN, et al. Clinical and morphological aspects of ovarian endometriosis depending on the severity of the disease. *Clinical and Experimental Morphology*. 2016;(3):15–21. (In Russ).

3. Ikromova ZM. Somatic and gynecological status of reproductive-age of women with benign tumors and tumor-like formations of the ovaries. *Vestnik Avitsenny*. 2017;(19):7–11. (In Russ). doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-1-7-11

4. Mikhaleva LM, Milovanov AP, Khovanskaya TN, et al. Histomorphological and functional features of the eutopic endometrium in patients with ovarian endometriosis after surgery — a clinical study. *Reproductive Sciences*. 2021;28(8):2350–2358. doi: 10.1007/s43032-021-00508-3

5. Solopova AE, Dudina AN, Bychenko VG, Rubtsova NA. Ovarian malignancy risk stratification. The integration of mri into O-RADS. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(9):28–37. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2020.9.28-37

6. Orazov MR, Khamoshina MB, Abitova MZ, et al. Ovarian endometriosis associated infertility: a modern view to the problem. *Gynecology*. 2020;22(5):44–49. (In Russ). doi: 10.26442/20795696.2020.5.200405

7. Protasova AE, Tsyurdeeva AA, Tsyurdeeva ND, Solntseva IA. Principles of diagnosis of ovarian neoplasms — minimization of er-

rors. *Journal of Obstetrics and Womans Diseases*. 2019;68(4):71–82. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD68471-82

8. Chen YN, Ma F, Zhang YD, et al. Ultrasound features improve diagnostic performance of ovarian cancer predictors in distinguishing benign and malignant ovarian tumors. *Curr Med Sci*. 2020;40(1):184–191. doi: 10.1007/s11596-020-2163-7

9. Chistyakova GN, Grishkina AA, Remizova II, et al. Immunohistochemical and morphometric analysis of thin endometrium. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):37–42. (In Russ). doi: 10.21626/vestnik/2020-1/05

10. Szwarc MM, Hai L, Gibbons WE, et al. Early growth response 1 transcriptionally primes the human endometrial stromal cell for decidualization. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;189:283–290. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.01.021

11. Aganezov SS, Ponomarenko KY, Morotskaya AV, Aganezova NV. Evaluation of expression of endometrial estrogens and progesterone receptors in women with a history of reproductive failures. *East European Scientific Journal*. 2018;2(30):65–69. (In Russ).

12. Tumasyan EA, Biryukov AE, Gracheva NA, et al. Receptive status of the endometrium in patients with benign ovarian tumors before and after organ-preserving operations. *Arkhiv patologii*. 2022;84(4):29–37. (In Russ). doi: 10.17116/patol20228404129

13. Solomatina AA, Breusenko LE, Khamzin IZ, et al. Three-dimensional ultrasound assessment of morphological and functional characteristics of the endometrium in patients after unilateral adnexec-

tomy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2023;22(1):19–26. (In Russ). doi: 10.20953/1726-1678-2023-1-19-26

14. Mikhaleva LM, Solomatina AA, Khovanskaya TN, et al. Morphological and functional state of the endometrium and its receptivity in patients with ovarian endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(3):68–75. (In Russ). doi: 10.17116/repro20202603168

15. Rudenko YuA, Kulagina EV, Kravtsova OA, et al. The readiness of the endometrium for extracorporeal fertilization: prognosis by the data of ultrasound and morphological study. *Genes & cells*. 2019;14(3):142–146. (In Russ). doi: 10.23868/201906025

16. Krasnopol'skaja KV, Ershova IJu, Fedorova AA. *Tonkii jendometrii. Lechenie besplodija u zhenshin s gipoplaziej jendometrija*. Moscow: GJeOTARMedia; 2020. (In Russ).

17. Kliman HJ, Frankfurter D. Clinical approach to recurrent implantation failure: evidence-based evaluation of the endometrium. *Fertil Steril*. 2019;111(4):618–628. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.011

18. Makhmudova GM, Kibanov MV, Gokhberg YaA. In search for an ideal marker of endometrial receptivity from histology to comprehensive molecular genetics-based approaches. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):12–25. (In Russ). doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-005

19. Radzinsky VE, Mikhaleva LM, Orazov MR, et al. Endometrium receptivity in patients with repeated implant failures. *Doctor.Ru*. 2022;21(1):27–33. (In Russ). doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-27-33

20. Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern

markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202–223. doi: 10.1093/humupd/dmy044

21. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):14–38. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011

22. Dorostghoal M, Ghaffari HO, Marmazi F, Keikhah N. Overexpression of endometrial estrogen receptor-alpha in the window of implantation in women with unexplained infertility. *Int J Fertil Steril*. 2018;12(1):37–42. doi: 10.22074/ijfs.2018.5118

23. Kogan EA, Paramonova NB, Kolotovkina AV, Burmenskaya OV. The morphological and molecular biological signs of impaired endometrial receptivity in infertility in women suffering from external genital endometriosis. *Arkhiv patologii*. 2018;80(3):11–18. (In Russ). doi: 10.17116/patol201880311-18

24. Karaoglan Ö., Kuyucu Y., Ürünsak İ.F., et al. Morphological features of the secretory phase endometrium in women with unexplained infertility. *Ultrastruct Pathol*. 2021;45(3):243–256. doi: 10.1080/01913123.2021.1954117

25. D'Ippolito S, Nicuolo F, Papi M, et al. Expression of pinopodes in the endometrium from recurrent pregnancy loss women. Role of thrombomodulin and ezrin. *J Clin Med*. 2020;9(8):2634. doi: 10.3390/jcm9082634

26. Tolibova GH, Tral' TG, Kogan IJu, Olina AA. *Jendometrij. Atlas*. Moscow: Mediabjuro Status prezens; 2022. 184 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Михалёва Людмила Михайловна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; адрес: Российская Федерация, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; ORCID: 0000-0003-2052-914X; eLibrary SPIN: 2086-7513; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Гашимова Айсел Илгам-кызы; ORCID: 0009-0008-6460-3755; eLibrary SPIN: 9359-7583; e-mail: agashimova94@mail.ru

Соломатина Антонина Андреевна, д.м.н., профессор; ORCID: 0000-0002-3802-7343; eLibrary SPIN: 7681-9893; e-mail: 9200690@mail.ru

Бирюков Андрей Евгеньевич, к.м.н.; ORCID: 0000-0001-9700-3352; eLibrary SPIN: 2472-2328; e-mail: bervost@rambler.ru

Грачева Наталия Александровна, к.м.н.; ORCID: 0000-0001-7286-6629; e-mail: gracheva_na67@mail.ru

Михалёв Сергей Александрович, к.м.н.; ORCID: 0000-0002-4822-0956; eLibrary SPIN: 8105-7908; e-mail: dr.mikhalev@mail.com

Тумасян Елизавета Александровна; ORCID: 0000-0001-5493-1685; e-mail: lizavetatumasyan@gmail.com

Исмаилова Парвана Джабировна; ORCID: 0000-0001-8774-1095; e-mail: velieva.95@mail.ru

Банин Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID: 0000-0003-0374-0576; eLibrary SPIN: 3604-6294; e-mail: v.banin@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Lyudmila M. Mikhaleva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS; address: 3 Tsyurupy street, Moscow 117418, Russian Federation; ORCID: 0000-0003-2052-914X; eLibrary SPIN: 2086-7513; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Aisel I. Gashimova, MD; ORCID: 0009-0008-6460-3755; eLibrary SPIN: 9359-7583; e-mail: agashimova94@mail.ru

Antonina A. Solomatina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: 0000-0002-3802-7343; eLibrary SPIN: 7681-9893; e-mail: 9200690@mail.ru

Andrey E. Biryukov, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0001-9700-3352; eLibrary SPIN: 2472-2328; e-mail: bervost@rambler.ru

Natalia A. Gracheva, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0001-7286-6629; e-mail: gracheva_na67@mail.ru

Sergey A. Mikhalev, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0002-4822-0956; eLibrary SPIN: 8105-7908; e-mail: dr.mikhalev@mail.com

Elizaveta A. Tumasyan, MD; ORCID: 0000-0001-5493-1685; e-mail: lizavetatumasyan@gmail.com

Parvana J. Ismailova, MD; ORCID: 0000-0001-8774-1095; e-mail: velieva.95@mail.ru

Victor V. Banin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS; ORCID: 0000-0003-0374-0576; eLibrary SPIN: 3604-6294; e-mail: v.banin@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.529672>

Анатомическая характеристика артерии синусно-предсердного узла проводящей системы сердца взрослого человека

А.А. Якимов^{1, 2}, Е.Г. Дмитриева^{1, 2}, А.А. Гапонов^{1, 2}, А.Г. Сухоросова¹¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация;² Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Анатомические исследования сосудов предсердий немногочисленны. Знания вариантной анатомии артерии синусно-предсердного узла важны для оптимизации хирургической тактики при операциях на предсердиях и понимания патогенеза синусовых аритмий.

Цель — дать характеристику количеству, вариантам отхождения и особенностям положения артерии синусно-предсердного узла в сердце людей среднего и пожилого возраста.

Материалы и методы. На 62 фиксированных в 10% формалине препаратах сердца людей среднего и пожилого возраста, умерших от причин, не связанных с болезнями сердца, отпрепарировали артерии синусно-предсердного узла. Электронным штангенциркулем выполнили измерения. Положение артерии в узле верифицировали на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, а также по Массону.

Результаты. Количество артерий синусно-предсердного узла варьировало от одной (86,6%) до трёх (1,7%). При типичных вариантах артерия синусно-предсердного узла отходила от правой венечной артерии (66,7%) на участке от аорты до правого ушка сердца либо от начального отдела огибающей ветви левой венечной артерии (28,3%). Редкими были случаи начала артерии синусно-предсердного узла общим устьем с правой венечной артерией, от бифуркации левой венечной артерии, а также от правой венечной артерии и огибающей ветви левой венечной артерии на диафрагмальной поверхности сердца.

Для артерии синусно-предсердного узла типичны два отдела: подэпикардиальный (начальный) и интрамиокардиальный. Артерия синусно-предсердного узла из правой венечной артерии располагалась преимущественно подэпикардиально, тогда как у артерии синусно-предсердного узла из системы левой венечной артерии преобладала длина интрамиокардиального отдела. Диаметр артерии синусно-предсердного узла из правой венечной артерии варьировал от 0,7 до 2,8 мм, из системы левой венечной артерии — от 1,1 до 2,5 мм (медиана — 1,7 мм; $p=0,96$). Значения диаметров правой венечной артерии и отходившей от неё артерии синусно-предсердного узла формировали корреляционную пару ($R_s=0,44$; $p=0,005$).

Заключение. Установлены типичные и редкие варианты анатомии артерий синусно-предсердного узла, основанные на изменчивости количества, особенностях отхождения и топографии этих артерий.

Ключевые слова: анатомия сердца человека; сосуды сердца; предсердия; синусно-предсердный узел.

Как цитировать:

Якимов А.А., Дмитриева Е.Г., Гапонов А.А., Сухоросова А.Г. Анатомическая характеристика артерии синусно-предсердного узла проводящей системы сердца взрослого человека // Морфология. 2022. Т. 160, № 3. С. 189–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.529672>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.529672>

Anatomical observation of the sinoatrial node artery of the cardiac conduction system in adult humans

Andrei A. Iakimov^{1, 2}, Eugeniya G. Dmitrieva^{1, 2}, Anton A. Gaponov^{1, 2}, Anna G. Sukhorosova¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation;

² Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Anatomical investigations of atrial blood vessels are limited. Knowledge of the anatomical variants of the sinoatrial node artery is important to enhance cardiac surgery and elucidate the pathogenesis of supraventricular arrhythmias.

AIM: To explore and clarify the number, variants, location, and course of sinoatrial node arteries in the heart of middle-aged and older individuals.

MATERIALS AND METHODS: In 62 formalin-fixed hearts of humans who died from noncardiac causes, the sinoatrial node arteries were dissected and measured using an electronic caliper. Histologically, the location of the artery into the sinoatrial node was clarified through hematoxylin and eosin and Masson trichrome staining.

RESULTS: The number of sinoatrial node arteries varied from 1 (86.6%) to 3 (1.7%). Commonly, sinoatrial node arteries arose from the right coronary artery (66.7%) between the aortic root and right atrial appendage or from the proximal part of the left circumflex artery (28.3%). Rarely, sinoatrial node arteries originated from the orifice of the right coronary artery, from the left coronary artery bifurcation, and on the diaphragmatic surface of the heart from the distal parts of the right coronary artery or left circumflex artery. Sinoatrial node arteries appeared to have subepicardial and intramyocardial components. The sinoatrial node artery that originated from the right coronary artery traveled mainly subepicardially; however, the sinoatrial node artery from the left coronary artery showed a predominantly intramyocardial course. The diameter of the sinoatrial node artery that originated from the right coronary artery varied from 0.7 to 2.8 mm and that from the left coronary artery system varied from 1.1 to 2.5 mm (median, 1.7 mm; $p=0.96$). The right coronary artery and sinoatrial node artery that branched from that formed a correlation pair in diameter values ($R_s=0.44$; $p=0.005$).

CONCLUSIONS: The sinoatrial node artery has common and rare variants, which differ in the number, origin, and topography of the artery.

Keywords: heart anatomy; coronary vessels; heart atria; sinoatrial node.

To cite this article:

Iakimov AA, Dmitrieva EG, Gaponov AA, Sukhorosova AG. Anatomical observation of the sinoatrial node artery of the cardiac conduction system in adult humans. *Morphology*. 2022;160(3):189–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.529672>

ОБОСНОВАНИЕ

Коронарогенные заболевания сердца занимают первое место в структуре смертности населения развитых стран [1], поэтому нормальная и патологическая анатомия артерий сердца обоснованно привлекает внимание исследователей в течение многих лет. Анатомии венечных артерий посвящён ряд фундаментальных трудов и обзоров [2–5]. Подробно описаны типы кровоснабжения сердца, изучены варианты ветвления венечных артерий, особенности их локальной топографии. Основное внимание кардиоморфологи уделяют источникам кровоснабжения желудочков сердца, при этом в отечественной литературе последних лет по нормальной анатомии практически нет данных о типовой и вариантной анатомии артерий предсердий, в том числе и об источниках кровоснабжения важнейшей структуры проводящей системы сердца — синусно-предсердного узла. Известно, что синусно-предсердный узел в большинстве случаев кровоснабжается из системы правой венечной артерии (ПВА), описаны варианты положения артерии синусно-предсердного узла (АСПУ) по отношению к устью верхней поллой вены [6]. По мнению Г.Э. Фальковского, синусно-предсердный узел снабжается кровью из ПВА [7, с. 203], однако есть данные, что АСПУ может принадлежать как системе ПВА, так и левой венечной артерии (ЛВА) [6, 8–10]. В.В. Соколов и М.П. Варегин [8] выявили взаимосвязь типов кровоснабжения предсердий и синусно-предсердного узла. В частности, авторы установили, что при правовенечном варианте ветвления предсердных артерий основной источник кровоснабжения синусно-предсердного узла — это ветвь из ПВА, а при левовенечном варианте — передняя левая предсердная ветвь из системы ЛВА [11]. Следует заметить, что публикации, в которых представлены данные морфометрии АСПУ, выполненной на секционном материале, весьма немногочисленны. Анализ взаимосвязей морфометрических параметров АСПУ, габаритных размеров и типов кровоснабжения сердца представлен в единичных источниках [6, 8]. Не обнаружено работ, которые были бы посвящены изучению глубины залегания АСПУ, протяжённости её подэпикардального и интрамиокардиального участков.

Между тем информация о типовой и вариантной анатомии АСПУ востребована в клинической практике, в частности в аритмологии, лучевой диагностике, интервенционной кардиологии и кардиохирургии. Распространённость синусовой аритмии в общей популяции составляет около 34%, синусовой брадикардии — от 7 до 13%, синусовой тахикардии — от 5 до 10% [12]. Только в США к 2060 году прогнозируют увеличение количества пациентов с синдромом слабости синусно-предсердного узла до 172 000 человек. При этом мало изучена распространённость синдрома слабости синусно-предсердного узла и его дисфункции, ассоциированных с особенностями его васкуляризации [13]. При хирургическом доступе в правое

предсердие через межпредсердную борозду АСПУ может быть повреждена [2, 9], и в связи с этим представляется важным поиск анатомических предикторов, которые можно было бы использовать для прогнозирования вероятности того или иного варианта топографии этой артерии, особенно при её туннелированном или полностью интрамиокардиальном положении.

Цель исследования — дать характеристику количеству, вариантам отхождения и особенностям положения артерии синусно-предсердного узла в сердце людей среднего и пожилого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили 62 макропрепарата сердца людей среднего и пожилого возраста¹, умерших от причин, не связанных с болезнями сердца. Макропрепараты весили от 200 до 400 г, не имели пороков, признаков ремоделирования камер, перенесённых операций на сердце, гемодинамически значимой окклюзии венечных артерий.

Препараты фиксировали погружением в 10% раствор формалина так, чтобы предсердия были максимально заполнены фиксатором. В норме давление в предсердиях не превышает 10 мм рт.ст., поэтому полости сердца заполняли фиксатором без нагнетания давления. Измеряли расстояния от верхушки сердца до устья верхней поллой вены (длина сердца), до луковицы аорты (длина желудочкового комплекса), максимальное расстояние между лёгочными поверхностями сердца параллельно венечной борозде (ширина сердца). Для макроскопической морфометрии использовали электронный штангенциркуль ШЦЦ-1-250-0,01 (Челябинский инструментальный завод, Россия) с точностью 0,03 мм (с поверкой). Методом препарирования удаляли эпикард, подэпикардальную клетчатку, без предварительной инъекции выделяли расположенные в ней кровеносные сосуды. При определении типа кровоснабжения сердца придерживались трёхчленной классификации. В местах отхождения сосудов измеряли наружный диаметр венечных артерий и их ветвей, направлявшихся к области локализации синусно-предсердного узла. Этой областью считали участок, расположенный в верхней части пограничной борозды между устьем верхней поллой вены и правым ушком сердца. Подсчитывали количество АСПУ. Измеряли: а) длину ЛВА от начала до её би- или трифуркации; б) расстояния от начала ЛВА и ПВА до отхождения АСПУ; в) длину подэпикардального отдела АСПУ от её начала до погружения в миокард предсердий; г) длину интрамиокардиального участка АСПУ от погружения АСПУ в миокард предсердий до устья верхней поллой вены. Для измерения длины артерий на них укладывали нить, ход которой повторял кривизну сосуда; длину выпрямленной нити измеряли по линейке штангенциркуля с точностью до 1 мм.

¹ Периодизация Всемирной организации здравоохранения (2020).

Макропрепараты фотографировали в бокс-камере фотокамерой смартфона Samsung (100 Мп; $f/1.7$; угол обзора — 79° ; объектив — $6P$; автофокусировка; двигатель фокусировки с разомкнутым контуром). АСПУ на фотографиях выделяли красным цветом в программе Photoshop.

Для гистологической верификации синусно-предсердного узла из участка терминальной борозды, содержащего АСПУ, вырезали кусочки толщиной 3–4 мм. После стандартной проводки материал заключали в парафин. Кусочек ориентировали в блоке так, чтобы АСПУ располагалась перпендикулярно плоскости среза. Срезы толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилином Карацци и эозином, а также по Массону с анилиновым синим, изучали под микроскопом Olympus CX31RTSF (Olympus, Япония) при $\times 40$, $\times 100$ и $\times 400$. Фотографировали при помощи камеры TourCam (TourTek, Китай), поля зрения объединяли в программе ADF Image Capture 4.7 (2019), используя опцию «сшивка».

Этическая экспертиза

Исследование венечных артерий и их ветвей на анатомическом материале одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 24 мая 2019 года).

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). С помощью W -критерия Шапиро–Уилка оценивали распределение значений. Находили медиану, крайние значения, коэффициент вариации, а для нормально распределённых значений — также среднее значение и его стандартное отклонение ($M \pm m$). Значимость различий между двумя независимыми группами оценивали U -критерием Манна–Уитни. Значимость различия долей (частот встречаемости) оценивали односторонним критерием во вкладке «основная статистика — тесты различий». Для корреляционного анализа использовали коэффициент Спирмена (R_s). Уровень значимости p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На двух препаратах ЛВА не имела огибающей ветви и продолжалась в переднюю межжелудочковую борозду. Огибающая артерия была ветвью ПВА, проходила в подэпикардиальной клетчатке позади корня аорты и лёгочного ствола, затем ложилась в венечную борозду под левым ушком сердца и далее шла типично. После исключения этих препаратов в выборочную совокупность вошли 60 сердец с типичной анатомией коронарного русла.

На всех 60 препаратах имела АСПУ. В 52 случаях она была одна (86,6%), в семи случаях выявили две артерии и на одном препарате — три АСПУ. На 45 из 60 препаратов сердца (75%) имела АСПУ, принадлежавшая системе ПВА, на 23 из 60 (38,3%) — АСПУ, которая принадлежала системе ЛВА. Суммарное количество АСПУ на 60 препаратах

сердца составило 69, из них 46 артерий (66,7%) принадлежали правой и 23 — (33,3%) левой коронарной системе. При анализе препаратов лишь с одной АСПУ частота отхождения этой артерии от ПВА составила 71,2% (37/52) и значительно превышала частоту встречаемости препаратов, на которых АСПУ принадлежала системе ЛВА, — 28,8% (15/52); $p < 0,000$. АСПУ из правой коронарной системы, как правило, отходила от ПВА на участке, который располагался проксимальнее² места контакта ПВА с нижней поверхностью правого ушка сердца (рис. 1). Эту локализацию считали для АСПУ, отходившей от ПВА, типичной (95,6%; 43/45). В двух случаях (4,4%) АСПУ, относившаяся к системе ПВА, начиналась нетипично: на одном препарате она отходила общим устьем с ПВА, на другом препарате брала начало от ПВА на диафрагмальной поверхности сердца и поднималась к синусно-предсердному узлу в толще задней стенки правого предсердия. В 23 случаях, когда АСПУ принадлежала системе ЛВА, она обычно начиналась от самого проксимального участка огибающей артерии, расположенного медиальнее места её контакта с левым ушком сердца (рис. 2). Начало АСПУ в этом месте отметили на 28,3% (17/60) препаратов сердца. На четырёх препаратах обнаружили атипичные варианты начала АСПУ от огибающей артерии: под левым ушком сердца (один случай), между ушком и устьем левой нижней лёгочной вены (два случая), позади устья левой нижней лёгочной вены (один случай). Ещё в двух случаях АСПУ отходила в месте деления ЛВА на её конечные ветви, причём на одном препарате ЛВА заканчивалась типичной бифуркацией, тогда как на другом помимо огибающей и передней межжелудочковой артерий имела промежуточную ветвь, которая направлялась к левой лёгочной поверхности сердца. На препаратах с двумя АСПУ одна артерия всегда шла от ПВА в типичном месте, другая относилась к системе ЛВА, а именно: в шести случаях из семи начиналась типично и в одном случае выходила из трифуркации ЛВА. На единственном препарате, где обнаружили три АСПУ, две из них отходили в типичном месте от ПВА и одна — в типичном месте от огибающей ветви ЛВА. Среди изученных препаратов преобладал правовенечный тип кровоснабжения сердца. При всех трёх типах кровоснабжения сердца наиболее часто АСПУ принадлежала системе ПВА и отходила от проксимального участка этой артерии (табл. 1).

В системе ПВА диаметр АСПУ, отходившей в типичном месте, варьировал от 0,7 до 2,8 мм и составил в среднем $1,7 \pm 0,48$ мм ($Me = 1,7$ мм). В системе ЛВА при типичном начале АСПУ от огибающей ветви диаметр варьировал от 1,1 до 2,5 мм, был равен в среднем $1,7 \pm 0,36$ мм ($Me = 1,7$ мм) и не отличался от диаметра АСПУ из системы ПВА ($U = 328$; $p = 0,96$). Не выявлено также значимых различий диаметров на препаратах с двумя АСПУ, начинавшихся в типичных местах обеих артериальных систем ($n = 6$). Медианы

² Ближе по кровотоку к месту начала сосуда.



Рис. 1. Отхождение артерии синусно-предсердного узла в типичном месте от правой венечной артерии. Основание сердца, вид сверху: 1 — артерия синусно-предсердного узла, 2 — правая венечная артерия, 3 — левая венечная артерия, 4 — передний межпредсердный пучок миокарда, 5 — устье верхней полой вены.

Fig. 1. Sinoatrial node artery arises from a typical place of the right coronary artery. Base of the heart, superior view: 1 — artery of the sinoatrial node, 2 — right coronary artery, 3 — left coronary artery, 4 — anterior interatrial myocardial bundle, 5 — ostium of the superior vena cava.

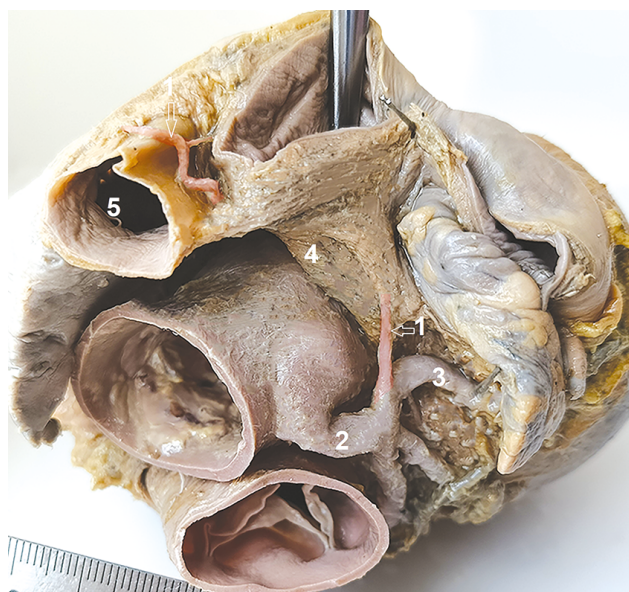


Рис. 2. Отхождение артерии синусно-предсердного узла в типичном месте из системы левой венечной артерии. Основание сердца, вид сверху: 1 — артерия синусно-предсердного узла, 2 — левая венечная артерия, 3 — огибающая артерия, 4 — передний межпредсердный пучок миокарда, 5 — устье верхней полой вены.

Fig. 2. Sinoatrial node artery arises from a typical place of the left coronary system. Base of the heart, superior view: 1 — artery of the sinoatrial node, 2 — left coronary artery, 3 — circumflex artery, 4 — anterior interatrial myocardial bundle, 5 — ostium of the superior vena cava.

Таблица 1. Морфометрические характеристики анатомии и топографии артерии синусно-предсердного узла

Table 1. Morphometrical parameters of the anatomy and topography of the sinoatrial node artery

Морфометрический параметр	Венечная артерия, дающая начало АСПУ	Статистический параметр				
		М±m, мм	Медиана, мм	Крайние значения, мм	Коэффициент вариации, %	W-критерий Шапиро-Уилка; p
Расстояние от устья венечной артерии до отхождения АСПУ	Правая	17,0±8,74	17,5	2,0–32,0	52	0,95; 0,09
	Левая	16,30±7,56	16,1	4,1–28,0	46	0,94; 0,40
Длина подэпикардального участка АСПУ	Правая	26,30±9,79	25,0	9,0–54,0	37	0,97; 0,43
	Левая	12,90±4,88	13,0	5,0–25,0	38	0,94; 0,36
Длина интрамиокардиального участка АСПУ	Правая	19,90±9,05	18,5	7,0–42,0	45	0,94; 0,07
	Левая	39,10±6,66	41,4	26,2–48,0	17	0,90; 0,25

Примечание: АСПУ — артерия синусно-предсердного узла.

Note: АСПУ — sinoatrial node artery.

диаметров АСПУ из ПВА и из огибающей ветви ЛВА составили соответственно 1,2 и 1,4 мм ($U=7,5$; $p=0,35$).

Как справа, так и слева при типичной локализации АСПУ отходила на одинаковом расстоянии от устья соответствующей венечной артерии ($U=337$; $p=0,965$; табл. 2). Во всех случаях АСПУ в пределах передних стенок предсердий имела два участка: проксимальный, расположенный в подэпикардальной клетчатке; и дистальный, или интрамиокардиальный. Длина подэпикардального участка АСПУ, начинавшейся от ПВА,

вдвое превосходила длину аналогичного участка АСПУ из системы ЛВА ($U=96,5$; $p=0,0004$). Наоборот, для АСПУ из системы ЛВА был характерен более протяжённый интрамиокардиальный участок ($U=16,5$; $p=0,000$), его длина превышала длину соответствующего участка другой стороны в 1,6–3,0 раза. Терминальный отдел АСПУ в верхней стенке правого предсердия закономерно располагался в подэпикардальной клетчатке (рис. 2, 3).

По результатам корреляционного анализа не обнаружено зависимости между размерами сердца

Таблица 2. Распределение количества препаратов с разными вариантами отхождения артерии синусно-предсердного узла в зависимости от типа кровоснабжения сердца

Table 2. Distribution of the number of the hearts with variable origin of the sinoatrial node artery according to the type of coronary dominance

Варианты отхождения АСПУ	Тип кровоснабжения сердца					Итого (60)
	Правовенечный	Левовенечный	Равномерный	Неизвестен	Всего	
Одна АСПУ						
Типичный:						
от ПВА	26	3	4	2	35	45
от ОА	8	—	1	1	10	
Атипичный:						
от ПВА	2	—	—	—	2	7
от ЛВА	4	—	—	1	5	
Две АСПУ						
1-я — от ПВА (типичный)	5	—	1	—	6	7
2-я — от ОА (типичный)						
1-я — от ПВА (типичный)	1	—	—	—	1	
2-я — от трифуркации ЛВА						
Три АСПУ						
1-я, 2-я — от ПВА (типичный)	1	—	—	—	1	1
3-я — от ОА (типичный)						

Примечание: АСПУ — артерия синусно-предсердного узла, ПВА — правая венечная артерия, ОА — огибающая артерия, ЛВА — левая венечная артерия.
Note: АСПУ — sinoatrial node artery, ПВА — right coronary artery, ОА — circumflex artery, ЛВА — left coronary artery.

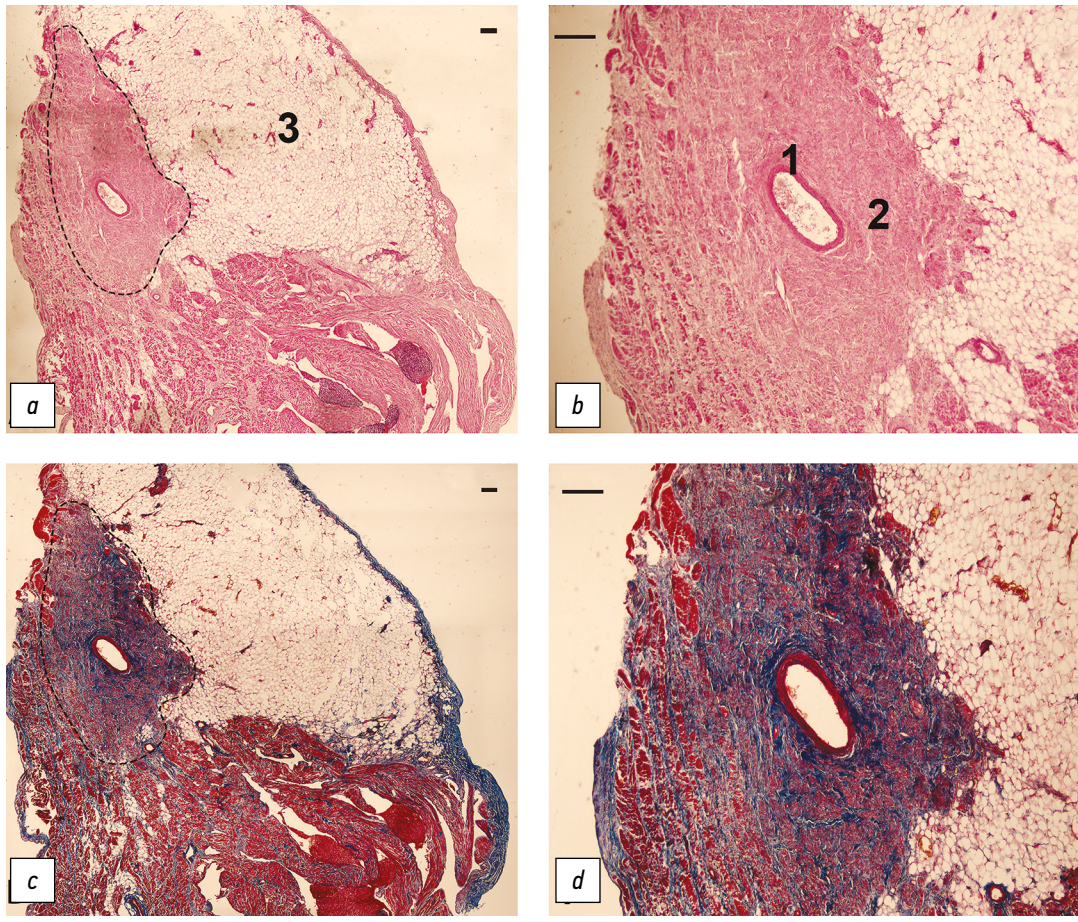


Рис. 3. Синусно-предсердный узел и его артерия: 1 — артерия синусно-предсердного узла, 2 — синусно-предсердный узел (показан пунктиром), 3 — подэпикардальная жировая клетчатка; а, с — ×40; b, d — ×100; a, b — гематоксилин Карацци и эозин; c, d — окраска по Массону. Масштабный отрезок — 100 мкм.

Fig. 3. Sinoatrial node and its artery: 1 — artery of the sinoatrial node, 2 — sinoatrial node (shown by dotted line), 3 — subepicardial fatty tissue; a, c — ×40; b, d — ×100; a, b — Carazzi hematoxylin and eosin; c, d — Masson trichrome. Bar — 100 µm.

и расстояниями от аорты до АСПУ из систем ПВА и ЛВА. Установлено, что чем больше длина сердца, тем короче подэпикардиальный участок АСПУ, отходящей в типичном месте из огибающей ветви ЛВА ($R_s = -0,69$; $p = 0,006$). Подобная зависимость для АСПУ из ПВА не выявлена, однако установлено, что чем дальше от аорты брала начало АСПУ от ПВА (в пределах типичной локализации), тем длиннее была эта АСПУ ($R_s = 0,52$; $p = 0,002$). Кроме того, для системы ПВА, в отличие от ЛВА, была характерна зависимость между диаметрами ПВА и АСПУ ($R_s = 0,44$; $p = 0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что синусно-предсердный узел кровоснабжался единственной артерией в 86,6% случаев, что не отличалось от данных, полученных L.J. Zhang и соавт. ($p = 0,28$) [14], при этом частота встречаемости препаратов с единственной АСПУ в исследованиях E. Ozturk с соавт. [15] и С.Е. Nerantzis с соавт. [16] была значимо больше — 96 и 98,3% соответственно. В сердцах пациентов из работы L.J. Zhang с соавт. [14] единственная АСПУ с одинаковой частотой принадлежала правой (51%, 44/86) и левой коронарным системам (49%, 42/86). Наши результаты свидетельствуют о том, что АСПУ вдвое чаще брала начало из ПВА, чем из системы ЛВА, что совпадает с данными С.Е. Nerantzis с соавт. [16] (63,6%; $p = 0,14$) и D. Berdajs с соавт. (66%; $p = 0,29$) [17], а также с данными Л.А. Бокерия и соавт. [18]. Изучив компьютерные томограммы сердца 46 пациентов, не имевших стеноза венечных артерий, Л.А. Бокерия с соавт. [18] установили, что АСПУ отходила от ПВА в 5,25 раза чаще, чем от огибающей ветви ЛВА. Вероятность начала АСПУ от проксимального (переднего) участка ПВА превосходила вероятность её начала от дистального (заднего) участка ПВА в 45 раз по нашим данным и в 48 раз — по данным E. Ozturk с соавт. [15]. Следовательно, именно проксимальный участок ПВА можно считать типичным местом начала АСПУ при её принадлежности правой коронарной системе. Сопоставление результатов, полученных нами при морфометрии, с данными литературы позволило конкретизировать типичную локализацию мест начала АСПУ. При типичном отхождении от ПВА её начало чаще всего располагалось в 16,2–18,0 мм от луковичи аорты [10, 14], что хорошо согласуется с нашими результатами. L.J. Zhang и соавт. [14] выделили в особую группу топографические варианты, при которых АСПУ брала начало от артерий на диафрагмальной поверхности сердца. О возможности начала АСПУ от ПВА на диафрагмальной поверхности сердца упоминают и в работах [19, 20]. Начавшись от дистальных участков ПВА, АСПУ на пути к узлу проходит по латеральной или задненижней стенке правого предсердия. При стандартной атриотомии такая АСПУ может быть

легко повреждена³, вот почему «знание данного варианта расположения артерии имеет огромное хирургическое значение» [9]. В настоящем исследовании подобные варианты были обнаружены в единичных случаях. При таких атипичных вариантах значения расстояний между устьем «материнского ствола» венечной артерии и началом АСПУ были максимальными — 45,0–58,0 мм. Редкие (атипичные) варианты нормальной анатомии АСПУ, по нашему мнению, следует отличать от аномалий топографии. К таким аномалиям, например, относится отхождение АСПУ от бронхиальных артерий или от аорты, описанное в 0,4 и 0,8% случаев соответственно [15].

Чем дальше от устья «материнского ствола» венечной артерии начиналась АСПУ, тем больше была её длина. Насколько нам известно, в настоящей работе эта зависимость обнаружена впервые, однако взаимосвязь между параметрами морфометрической топографии АСПУ и размерами сердца не выявлена. Между тем поиск морфометрических предикторов, которые позволили бы прогнозировать топографию АСПУ, важен для минимизации интраоперационных осложнений. Сосуды предсердий развиваются во взаимосвязи с предсердным «сегментом» простого трубчатого сердца [2], следовательно, в дальнейших исследованиях целесообразно проанализировать взаимосвязи между АСПУ и параметрами предсердий, прежде всего теми, которые можно определить у пациента прижизненно.

У современного человека преобладает правовенечный тип кровоснабжения сердца [2–5], это было подтверждено и настоящим исследованием. При этом не выявлено взаимосвязи между типом кровоснабжения сердца и началом источников кровоснабжения предсердий, в том числе синусно-предсердного узла [8, 11, 15]. Л.А. Бокерия с соавт. [18] пришли к выводу об отсутствии статистически значимой связи между типом кровоснабжения сердца и типом кровоснабжения синусно-предсердного узла, однако приведённый ими уровень значимости ($p = 0,06$) можно расценивать как доказательство тенденции более частого кровоснабжения данного узла из системы ПВА.

Как показали результаты, по меньшей мере у трёх пациентов из десяти АСПУ принадлежала системе ЛВА и проходила в передней стенке левого предсердия. Такой вариант имеет особую клиническую значимость. Подходя к синусно-предсердному узлу, артерия пересекает межпредсердную борозду, где может быть повреждена при доступе в предсердие. Повреждение АСПУ в этом месте возможно и при абляции атипичных путей проведения импульса в ходе выполнения операции «лабиринт» по поводу фибрилляции предсердий, особенно если артерия пересекает одну из линий абляции (roof line), проходящую по передним точкам устьев верхних

³ В источнике представлена фотография препарата с АСПУ, повреждённой при операции (рис. 4.22, с. 119).

лёгочных вен. Пучки предсердного миокарда могут формировать мостики поверх АСПУ из системы ЛВА (рис. 4). Кроме того, как установлено в настоящей работе, для АСПУ из левой коронарной системы характерно интрамиокардиальное положение в переднем межпредсердном пучке (см. рис. 2). Такое положение артерии затрудняет её визуализацию из полости перикарда, а близость к эндокарду повышает вероятность её травматизации при внутрисердечных манипуляциях [9]. Возможная взаимосвязь между туннелированным интрамиокардиальным положением АСПУ и дисфункцией синусно-предсердного узла может стать предметом дальнейших исследований, актуальных для кардиологии.

Ветвь огибающей артерии, проходящая между левым ушком сердца и устьями левых лёгочных вен, известна как левая промежуточная предсердная артерия [8]. J.A. Cabrera и соавт. [21] выявили эту ветвь в 67% случаев, но не уточнили, как часто данный сосуд являлся источником кровоснабжения синусно-предсердного узла. Вероятность кровоснабжения этого узла исключительно из левой промежуточной предсердной артерии в нашей работе составила 3,8% (2/52), а в работах R. Shimotakahara и соавт. [22], В.В. Соколова

и М.П. Варегина [8], а также L.J. Zhang с соавт. [14] — 4,1; 5,26 и 8,4% соответственно. Есть данные, что АСПУ могла начинаться не только от огибающей ветви ЛВА, но и от конечного отдела ПВА, занимавшего левую половину венечной борозды на диафрагмальной поверхности сердца [14]. R. Shimotakahara и соавт. [22] обнаружили АСПУ, отходившую от дистального отдела огибающей ветви ЛВА, в 5,3% случаев. Несмотря на редкость варианта прохождения АСПУ в латеральной стенке левого предсердия, он также является клинически значимым, что связано с большим количеством хирургических вмешательств в данной зоне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано существование типичных и редких вариантов анатомии АСПУ. При типичных вариантах АСПУ берёт начало от ПВА на участке от аорты до правого ушка сердца либо от начального отдела огибающей ветви ЛВА. В редких случаях АСПУ начинается общим устьем с ПВА, от бифуркации ЛВА, а также от ПВА и огибающей ветви ЛВА на диафрагмальной поверхности сердца. Как правило, в пределах передних стенок предсердий АСПУ имеет два отдела: подэпикардиальный и интрамиокардиальный. АСПУ из ПВА располагается преимущественно подэпикардиально, тогда АСПУ из системы ЛВА имеет более длинный интрамиокардиальный отдел. Диаметр АСПУ из систем ПВА и ЛВА, как правило, одинаков. Выявлена прямая корреляция между диаметром ПВА и отходившей от неё АСПУ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. 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. Наибольший вклад распределён следующим образом: А.А. Якимов — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала (препарирование, морфометрия, изучение гистологических препаратов), статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста; Е.Г. Дмитриева — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала (препарирование, морфометрия, изготовление и изучение гистологических препаратов); А.А. Гапонов — сбор и обработка материала (препарирование, изучение гистологических препаратов); А.Г. Сухоросова — сбор и обработка материала (морфометрия анатомических препаратов), анализ и интерпретация данных, написание текста.



Рис. 4. Миокардиальный мостик над артерией синусно-предсердного узла. Основание сердца, вид сверху: 1 — артерия синусно-предсердного узла, 2 — левая венечная артерия, 3 — огибающая артерия, 4 — мостик миокарда, 5 — устье верхней полой вены.

Fig. 4. Myocardial bridge over the artery of the sinoatrial node. Base of the heart, superior view: 1 — artery of the sinoatrial node, 2 — left coronary artery, 3 — circumflex artery, 4 — myocardial bridge; 5 — ostium of the superior vena cava.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria. All authors have made a significant contribution to the development of the concept, research

and preparation of the article, read and approved the final version before publication. A.A. Iakimov created the concept and design of the study, collected and processed the material, performed data statistical processing, analyzed and interpreted the data, and wrote the text. E.G. Dmitrieva created the concept and design of the study, collected and processed the material. A.A. Gaponov collected and processed the material. A.G. Sukhorosova collected and processed the material, performed data statistical processing, analyzed and interpreted the data, and wrote the text.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <https://www.who.int/> [Internet]. 10 ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень. World Health Organization, 2020 [дата обращения: 09.04.2023]. Доступ по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/>
2. Бокерия Л.А., Беришвили И.И. Хирургическая анатомия венечных артерий. Москва : Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, 2003.
3. Коробкеев А.А., Соколов В.В. Морфометрическая характеристика ветвлений артерий сердца человека // Морфология. 2000. Т. 117, № 1. С. 75–78.
4. Hegazy M.A., Mansour K.S., Alzyat A.M., et al. A systematic review on normal and abnormal anatomy of coronary arteries // Eur J Anat. 2022. Vol. 26, N 3. P. 355–368. doi: 10.52083/FDTA2953
5. Loukas M., Groat C., Khangura R., et al. The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries // Clin Anat. 2009. Vol. 22, N 1. P. 114–128. doi: 10.1002/ca.20761
6. Vikse J., Henry B.M., Roy J., et al. Anatomical variations in the sinoatrial nodal artery: a meta-analysis and clinical considerations // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 2. P. e0148331. doi: 10.1371/journal.pone.0148331
7. Фальковский Г.Э. Строение сердца и анатомические основы его функции. Москва : Издательство НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2014.
8. Соколов В.В., Варегин М.П. Анатомия синусно-предсердного узла и источники его васкуляризации у человека // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1990. Т. 98, № 6. С. 5–12.
9. Андерсон Р.Г., Спайсер Д.Е., Хлавачек Э.М., и др. Хирургическая анатомия сердца по Уилкоксу. Москва : Логосфера, 2015.
10. Ho S.Y., Sánchez-Quintana D. Anatomy and pathology of the sinus node // J Interv Card Electrophysiol. 2016. Vol. 46, N 1. P. 3–8. doi: 10.1007/s10840-015-0049-6
11. Соколов В.В., Варегин М.П., Евтушенко А.В. Вариантная ангиоархитектоника узловых структур проводящей системы сердца человека и её значение в вариабельности сердечного ритма // Морфология. 2002. Т. 121, № 2-3. С. 146.
12. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Я. Эпидемиология аритмий (обзор данных литературы) // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 3. С. 5–16.
13. Jensen P.N., Gronroos N.N., Chen L.Y., et al. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population // J Am Coll Cardiol. 2014. Vol. 64, N 6. P. 531–538. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.056
14. Zhang L.J., Wang Y.Z., Huang W., et al. Anatomical investigation of the sinus node artery using dual-source computed tomography // Circ J. 2008. Vol. 72, № 10. P. 1615–1620. doi: 10.1253/circj.cj-08-0149
15. Ozturk E., Saglam M., Bozlar U., et al. Arterial supply of the sinoatrial node: a CT coronary angiographic study // Int J Cardiovasc Imaging. 2011. Vol. 27, N 4. P. 619–627. doi: 10.1007/s10554-010-9705-1
16. Nerantzis C.E., Anninos H., Marianou S.K., Pastromas S. The behavior of three types of large sinus node arteries with regard to the blood supply of the atrial myocardium // Surg Radiol Anat. 2021. Vol. 43, N 3. P. 311–316. doi: 10.1007/s00276-020-02621-5
17. Berdajs D., Patonay L., Turina M.I. The clinical anatomy of the sinus node artery // Ann Thorac Surg. 2003. Vol. 76, N 3. P. 732–735. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00660-x
18. Бокерия Л.А., Макаренко В.Н., Юрпольская Л.А., и др. Визуализация артерии синусного узла с помощью многосрезовой компьютерной ангиографии // Вестник рентгенологии и радиологии. 2014. № 1. С. 19–22.
19. Okmen A.S., Okmen E. Sinoatrial node artery arising from posterolateral branch of right coronary artery: definition by screening consecutive 1500 coronary angiographies // Anadolu Kardiyol Derg. 2009. Vol. 9, N 6. P. 481–485.
20. Nerantzis C.E., Koulouris S., Pastromas S. Sinus node artery originating from the posterior part of the right coronary artery // Surg Radiol Anat. 2011. Vol. 33, N 4. P. 373–375. doi: 10.1007/s00276-010-0717-2
21. Cabrera J.A., Ho S.Y., Climent V., Sánchez-Quintana D. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation // Eur Heart J. 2008. Vol. 29, N 3. P. 356–362. doi: 10.1093/eurheartj/ehm606
22. Shimotakahara R., Shimada K., Kodama K. Anatomical study on the sinoatrial nodal branch in the human coronary artery // Anat Sci Int. 2014. Vol. 89, N 2. P. 79–84. doi: 10.1007/s12565-013-0202-1

REFERENCES

1. <https://www.who.int/> [Internet]. *The top 10 causes of death*. World Health Organization, 2020 [cited: 09.04.2023]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
2. Bokerija LA, Berishvili II. *Hirurgicheskaja anatomija venechnyh arterij*. Moscow: Nauchnyj centr serdechno-sosudistoj hirurgii im. A.N. Bakuleva RAMN; 2003. (In Russ.)
3. Korobkeev AA, Sokolov VV. Morfometricheskaja kharakteristika tipov vetvleniya arterii serdtsa cheloveka. *Morphology*. 2000;117(1):34–37. (In Russ.)
4. Hegazy MA, Mansour KS, Alzyat AM, et al. A systematic review on normal and abnormal anatomy of coronary arteries. *Eur J Anat*. 2022;26(3):355–368. doi: 10.52083/FDTA2953

5. Loukas M, Groat C, Khangura R, et al. The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries. *Clin Anat*. 2009;22(1):114–128. doi: 10.1002/ca.20761
6. Vikse J, Henry B.M, Roy J, et al. Anatomical variations in the sinoatrial nodal artery: a meta-analysis and clinical considerations. *PLoS One*. 2016; 11(2):e0148331. doi: 10.1371/journal.pone.0148331
7. Fal'kovskij GJe. *Stroenie serdca i anatomicheskie osnovy ego funkci*. Moscow: Izdatel'stvo NC SSH im. A.N. Bakuleva RAMN; 2014. (In Russ.)
8. Sokolov VV, Vargin MP. Anatomija sinusno-predserdnogo uzla i istochniki ego vaskuljarizacii u cheloveka. *Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii*. 1990;98(6): 5–12. (In Russ.)
9. Anderson RH, Spicer DE, Hlavacek AM, et al. *Wilcox's surgical anatomy of the heart, 4th ed*. Cambridge Univ Press; 2013.
10. Ho SY, Sánchez-Quintana D. Anatomy and pathology of the sinus node. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;46(1):3–8. doi: 10.1007/s10840-015-0049-6
11. Sokolov VV, Vargin MP, Evtushenko AV. Variant angioarchitectonics of the nodal structures of the conduction system in human heart and its importance in heart rate variability. *Morfologija (Saint Petersburg, Russia)*. 2002;121(2-3):146 (In Russ.)
12. Zatonskaya EV, Matyushin GV, Gogolashvili NG, Novgorodtseva NYa. Epidemiology of arrhythmias (literature review). *Siberian medical review*. 2016;3:5–16 (In Russ.)
13. Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY, et al. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):531–538. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.056
14. Zhang LJ, Wang YZ, Huang W, et al. Anatomical investigation of the sinus node artery using dual-source computed tomography. *Circ J*. 2008;72(10):1615–1620. doi: 10.1253/circj.cj-08-0149
15. Ozturk E, Saglam M, Bozlar U, et al. Arterial supply of the sinoatrial node: a CT coronary angiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(4):619–627. doi: 10.1007/s10554-010-9705-1
16. Nerantzis CE, Anninos H, Marianou SK, Pastromas S. The behavior of three types of large sinus node arteries with regard to the blood supply of the atrial myocardium. *Surg Radiol Anat*. 2021;43(3):311–316. doi: 10.1007/s00276-020-02621-5
17. Berdajs D, Patonay L, Turina MI. The clinical anatomy of the sinus node artery. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(3):732–735. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00660-x
18. Bokeriya LA, Makarenko VN, Yurpol'skaya LA, et al. Visualization of sinus node arteries by multislice spiral computed tomography coronary angiography. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2014;(1):19–22. (In Russ.)
19. Okmen AS, Okmen E. Sinoatrial node artery arising from posterolateral branch of right coronary artery: definition by screening consecutive 1500 coronary angiographies. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009;9(6):481–485.
20. Nerantzis CE, Koulouris S, Pastromas S. Sinus node artery originating from the posterior part of the right coronary artery. *Surg Radiol Anat*. 2011;33(4):373–375. doi: 10.1007/s00276-010-0717-2
21. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Sánchez-Quintana D. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(3):356–362. doi: 10.1093/eurheartj/ehm606
22. Shimotakahara R, Shimada K, Kodama K. Anatomical study on the sinoatrial nodal branch in the human coronary artery. *Anat Sci Int*. 2014;89(2):79–84. doi: 10.1007/s12565-013-0202-1

ОБ АВТОРАХ

* **Якимов Андрей Аркадьевич**, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 620149, Екатеринбург, ул.
Онуфриева, д. 20а;
ORCID: 0000-0001-8267-2895;
eLibrary SPIN: 8618-2991;
e-mail: ayakimov07@mail.ru

Дмитриева Евгения Германовна;
ORCID: 0000-0002-2973-3481;
eLibrary SPIN: 7966-8133;
e-mail: anmayak@mail.ru

Гапонов Антон Александрович;
ORCID: 0000-0002-6681-7537;
eLibrary SPIN: 2841-6740;
e-mail: gagaponov@gmail.com

Сухоросова Анна Георгиевна;
ORCID: 0000-0002-9850-9387;
eLibrary SPIN: 5135-1238;
e-mail: suhorosovaa@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Andrei A. Iakimov**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 20A Onufrieva street, 620149 Yekaterinburg, Russian
Federation;
ORCID: 0000-0001-8267-2895;
eLibrary SPIN: 8618-2991;
e-mail: ayakimov07@mail.ru

Eugeniya G. Dmitrieva;
ORCID: 0000-0002-2973-3481;
eLibrary SPIN: 7966-8133;
e-mail: anmayak@mail.ru

Anton A. Gaponov;
ORCID: 0000-0002-6681-7537;
eLibrary SPIN: 2841-6740;
e-mail: gagaponov@gmail.com

Anna G. Sukhorosova;
ORCID: 0000-0002-9850-9387;
eLibrary SPIN: 5135-1238;
e-mail: suhorosovaa@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author