

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)**

**РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПАТОЛОГОАНАТОМОВ  
Санкт-Петербургское отделение Российского общества патологоанатомов —  
Санкт-Петербургская ассоциация патологоанатомов**

# **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В КЛИНИКОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА**

**пятые научные чтения,  
посвященные памяти член-корр. РАМН, з.д.н. РФ, профессора  
Олега Константиновича  
ХМЕЛЬНИЦКОГО**

**Сборник научных трудов  
Всероссийской конференции с международным участием  
4-5 октября 2013, г. Санкт-Петербург**

**г. Санкт-Петербург  
2013**

По нашим данным, микроскопическое исследование гиппокампа у лиц пожилого возраста с церебральным атеросклерозом, выявило наиболее выраженные структурные изменения в среднем отделе гиппокампа, в зонах СА1, СА2 и СА3. Патоморфологические изменения характеризовались тромбозами, гиалинозом, полнокровием, признаками перичеселлюлярного и периваскулярного отека различной степени выраженности. В отдельных случаях отмечались спонгиоз, диапедезные периваскулярные кровоизлияния. Формирование очагов разрежения в периваскулярных отделах в два раза чаще обнаружено в зоне СА1. Наблюдалось уменьшение удельной плотности нейронов в молекулярном и пирамидном слоях. Увеличение толщины пирамидного слоя с участками выпадения нейронов в зонах СА3 и СА2, появление участков дистрофического обызвествления. Выявлены криблы в полиморфном слое зубчатой извилины. В зоне СА3 нейроны пирамидного слоя плотно расположены, что не наблюдается в зоне СА2. Высокая частота встречаемости зернистых клеток-шаров наблюдалась преимущественно в молекулярном слое в субэпендимальных отделах в зоне СА3. В ряде случаев зернистые клетки-шары формировали очаговые скопления непосредственно в очагах разрежения нейрона и отека. При окраске по методу Ниссля часть нейронов пирамидного слоя характеризовалась изменениями в виде гиперхроматоза, хроматолиза и сморщивания. Кроме того, определялись поврежденные нейроны в пирамидном слое, которые характеризовались наличием интенсивной базофилии цитоплазмы перикариона, в ряде случаев пикнозом ядер и уменьшением размеров перикариона. Поврежденные нейроны в пирамидном слое обнаруживались в три раза чаще в зоне СА3.

Таким образом, в гиппокампе у лиц пожилого возраста при церебральном атеросклерозе выявлены наиболее значимые морфологические изменения в молекулярном и пирамидном слоях зон СА1, СА2 и СА3. Отмечается преобладание глиальных элементов, появление клеток-шаров в молекулярном слое, липофусциноз нейронов пирамидного слоя.

Полученные нами данные демонстрируют гетерохронность развития патоморфологических изменений с нарушением citoархитектоники гиппокампа. Полученные нами морфологические данные, в виде: уменьшения удельной плотности нейронов молекулярного и пирамидного слоев; уменьшения площади и объема перикарионов нейронов, их ядер и цитоплазмы; появление участков дистрофического обызвествления, также свидетельствуют о возникновении в различных отделах гиппокампа изменений как дистрофического, так и компенсаторно-приспособительного характера даже при не осложненной форме церебрального атеросклероза у лиц пожилого возраста всех изучавшихся соматотипов.

## **Процессы апоптоза и пролиферации в надпочечнике новорожденной особи, перенесшей хроническую антенатальную и острую постнатальную гипоксию**

*Губина-Вакулик Г.И., Андреев А.В.*

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах в Харьковской области в течение 2008-2012 гг. ежегодно занимают 1-3 место по частоте развития у больных новорожденных с массой тела более 1000 г, составляя 16,6%-21,4% (Губина-Вакулик Г.И. с соавт., 2013). Многочисленные последствия гипоксически-ишемического поражения разных органов и систем новорожденных детей требуют, как срочной, так и длительной медикаментозной помощи. Адаптация плода или новорожденного к гипоксическим условиям происходит с вовлечением в процесс надпочечников. В клинике и в эксперименте доказано, что в пуповинной крови и в венозной крови новорожденных, перенесших хроническую и острую перинатальную гипоксию, наблюдается измененный уровень катехоламинов и кортикостероидов. В эксперименте с моделированием хронической гипоксии плода отмечено, что такие животные имели повышенный уровень кортизолемии (Агдак Е., 2011; Сип-Лег М.А., Виггер Е., Клаун, 2012). У новорожденных с легкой и средне-тяжелой формой гипоксически-ишемического поражения ЦНС наблюдали активацию глюкокортикоидной функции надпочечников и продукции катехоламинов, а низкая концентрация этих гормонов в крови отмечалась у новорожденных с тяжелой формой поражения ЦНС (Кипнис С.Л., Быкова Г.Ф., 1976). Морфологические изменения в надпочечниках плодов и новорожденных особей, внутриутробно перенесших хроническую гипоксию, а затем в родах или сразу после рождения - острую асфиксию (что в клинике встречается наиболее часто), изучено недостаточно, без анализа соотношения процессов апоптоза и пролиферации эндокриноцитов.

*Цель исследования* - выявить микроскопические особенности надпочечников новорожденных крыс, выношенных в условиях хронической внутриутробной гипоксии и в первые часы после рождения подвергнутых воздействию острой асфиксии, с анализом процессов апоптоза и пролиферации эндокриноцитов.

*Материалы и методы.* Среди крыс линии «черный капюшон» отобрали самки с повышенным артериальным давлением, что дало возможность смоделировать хроническую внутриутробную гипоксию потомства. После рождения в первые часы новорожденных крыс подвергли действию острой гипоксии: в течение 5 мин животные находились в колоколе-барокамере (имитация подъема на высоту 3500 м и уменьшения атмосферного давления до 493 мм рт.ст.). Выводились из эксперимента путем декапитации

приблизительно через 1 час после моделирования острой постнатальной асфиксии (в возрасте 1 дн.), а также в возрасте 14 дн. и 35 дн. (основная группа) для прослеживания динамики микроскопических изменений. Контролем были потомки интактных животных, выношенных самками с нормотензией. Новорожденным крысятам группы сравнения, также выношенных самками с нормотензией, моделировали воздействие острой постнатальной асфиксии таким же способом, как и крысятам основной группы. Крысята групп контроля и сравнения выводились из эксперимента в такой же динамике и в таком же количестве, как и в основной группе: 1 дн. - 7 особей, 14 дн. - 7 особей, 35 дн. - 6 особей.

Оба надпочечника исследованы микроскопически (микроскоп О1утри<sup>^</sup>Р-80Й, Япония) с использованием ряда гистологических и гистохимических окрасок микропрепаратов. Поставлены иммуногистохимические реакции с моноклональными антителами к К-67 и са<sup>^</sup>ра<sup>^</sup>а-3 (фирма <sup>^</sup>ако) в качестве маркеров пролиферации и апоптоза эндокриноцитов надпочечника. На компьютерных изображениях осуществили морфометрическое исследование, используя «экваториальные» срезы: определили толщину зон коры надпочечника, площадь мозгового вещества, площадь ядер эндокриноцитов. Определили оптическую плотность эндокриноцитов при постановке иммуногистохимических реакций. Морфометрические данные обработаны методами вариационной статистики.

*Результаты исследования.* В основной группе надпочечник крысят во все исследованные сроки оказался крупнее, чем в контрольной группе, но меньше, чем в группе сравнения. Изучение толщины коры показало, что основное значение в процессе укрупнения надпочечника в основной группе имеет пучковая зона: в сроке 1 дн. ее толщина в основной группе составляет  $185,7 \pm 7,3$  мкм, в контрольной группе -  $108,4 \pm 4,3$  мкм, в группе сравнения -  $207,8 \pm 10,2$  мкм; разница средних величин при сравнении показателей в группах контроля и основной, основной и в группе сравнения оказалась достоверной. Аналогичные соотношения имеются и в сроке 14 дн., и в сроке 35 дн.

Утолщение пучковой зоны коры надпочечника у крысят основной группы и группы сравнения произошло за счет гиперплазии эндокриноцитов, что наблюдается микроскопически в виде увеличения количества эндокриноцитов в «пучках». Однако морфофункциональное состояние этих клеток различное: в сроке 1 дн. в группе сравнения обнаружено уменьшение средней площади ядра ( $11,48 \pm 0,51$  мкм<sup>2</sup>), а в основной группе - увеличение ( $15,4 \pm 0,44$  мкм<sup>2</sup>) по сравнению с контролем ( $14,48 \pm 0,35$  мкм<sup>2</sup>); различия достоверны.

Только в основной группе в самый ранний срок в цитоплазме эндокриноцитов пучковой зоны наблюдали прозрачные вакуоли, что свидетельствует о накоплении субстрата для синтеза кортизола - холестерина, тогда как в остальных группах цитоплазма была эозинофильной, без прозрачных

вакуолей. Кроме того, очаги цитолиза как выражение группового форсированного апоптоза в пучковой зоне в основной группе оказались менее выраженными, чем в группе сравнения. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что воздействие острой постнатальной асфиксии на фоне внутриутробно перенесенной хронической гипоксии не требует такой сильной активации эндокриноцитов пучковой зоны коры надпочечника, как это происходит при воздействии только постнатальной асфиксии, возможно, в связи с нахождением пучковой зоны на более высоком морфофункциональном уровне при рождении особи.

Сделано предположение, что в основной группе условия внутриутробной гипоксии привели к хронической активации пучковой зоны коры надпочечников плода, что морфологически реализовалось в виде ее внутриутробной гиперплазии, а дополнительная острая постнатальная асфиксия у этих животных реализовалась уже в виде клеточной гипертрофии, т.к. потенциал пролиферации мог быть значительно уменьшен. При этом в группе сравнения воздействие только постнатальной асфиксии привело к активации пучковой зоны путем гиперплазии эндокриноцитов с уменьшением морфофункциональной нагрузки на отдельный эндокриноцит.

Это предположение находит подтверждение в результатах иммуногистохимического исследования с использованием маркеров пролиферации и апоптоза - антител к К-67 и са<sup>^</sup>ра<sup>^</sup>а-3. Оказалось, что, действительно, у крысят группы сравнения в сроке 1 дн. в толще пучкового слоя наблюдается наличие небольших групп К-67-положительных эндокриноцитов, тогда как у контрольных животных таких клеток нет, а в основной группе - их меньше, они единичны. Са<sup>^</sup>ра<sup>^</sup>а-3-положительные эндокриноциты в пучковой зоне также встречаются в меньшем количестве и имеют меньшую оптическую плотность: в сроке 1 дн. в контрольной группе -  $0,037 \pm 0,002$  усл. ед.опт.пл., в группе сравнения -  $0,154 \pm 0,005$  усл.ед.опт.пл., в основной группе -  $0,090 \pm 0,004$  усл.ед.опт.пл.; разница средних величин при сравнении показателей в группах контроля и основной, основной и в группе сравнения оказалась достоверной. Т. е. создается впечатление, что животные, перенесшие хроническую внутриутробную гипоксию (очевидно, легкой или средней степени тяжести) оказались более готовыми к адаптации к условиям острой постнатальной гипоксии.

Морфологические признаки повышения функциональной активности пучковой зоны надпочечника сохраняются в возрасте и 14 дн., и 35 дн.

Другой компонент надпочечника, играющий важнейшую роль в формировании адаптационных реакций, - мозговое вещество - также во все изученные сроки имеет признаки активации. Причем в сроке 35 дн. в заметном количестве появились двуядерные нейроэндокриноциты и нейроэндокриноциты с очень крупным ядром, очевидно, высокой плоидности.

## **Структурные изменения стенки бедренной артерии крыс линии Вистар в хроническом эксперименте при моделировании различных вариантов стресса**

*Губская П.М., Румянцев Е.Е., Атаев И.А., Прошина Л.Г., Жмайлова С.В., Горичина В.Е.*

ФГБОУ ВПО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», г. Великий Новгород, РФ

При моделировании различных вариантов стресса развиваются выраженные структурные изменения в средней оболочке бедренной артерии, касающиеся, прежде всего, развития фиброзных изменений.

*Цель исследования.* Изучить ремоделирование средней оболочки бедренной артерии при моделировании различных вариантов хронического стресса в эксперименте.

*Материалы и методы.* Эксперимент проводился на крысах-самцах линии "МЫаg, сопоставимых по возрасту и массе, в соответствии с европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта были составлены в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в «международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

При моделировании хронического адренергического стресса (ХАС) 10 крысам в течение 2 недель три раза в день интраперитонеально вводился адреналин из расчета 50 мкг/кг. Моделирование хронического холинергического стресса (ХХС) - 10 крысам в течение 2 недель три раза в день интраперитонеально вводился антихолинэстеразный препарат прозерин из расчета 20 мкг/кг. Моделирование хронического смешанного стресса (ХСС) - 10 крысам в течение 2 недель три раза в день интраперитонеально вводились одновременно адреналин из расчета 50 мкг/кг и прозерин из расчета 20 мкг/кг. Через 2 недели введения препаратов 5 крысам при всех моделях стресса, под эфирным наркозом проводилась декапитация и забор материала на исследование. Оставшиеся 5 крыс в каждой серии эксперимента в течение месяца после окончания введения препаратов содержались в обычных условиях без медикаментозных и стрессовых воздействий, после чего под эфирным наркозом производилась декапитация и забор материала на исследование. Контрольную группу составили 10 крыс, не подвергавшихся медикаментозным и стрессорным воздействиям.

Кусочки бедренной артерии фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и

Имуногистохимическое изучение апоптоза позволило выявить его активацию во все изученные сроки, что объясняет начинающуюся атрофизацию мозгового вещества с появлением полиплоидизации нейроэндокриноцитов как компенсаторного процесса. Кроме того, на границе коры и мозгового вещества обнаружены клетки, содержащие гранулы черно-коричневого цвета (меланин), что косвенно свидетельствует о более интенсивной, чем у контрольных животных, гипофизарной стимуляции надпочечников.

Фетальная кора у однодневных крысят основной группы оказалась морфофункционально наименее активной. В возрасте 14 дн. и 35 дн. сформировалась сетчатая зона коры, и ее морфофункциональное состояние также понижено по сравнению с животными группы сравнения и, особенно, контрольной группы.

Клубочковая зона коры надпочечника у животных основной группы имеет меньшую толщину и меньшее количество активных эндокриноцитов в ней, т. е. многие эндокриноциты выглядят запасными, что свидетельствует о снижении ее активности в большей степени, чем в группе сравнения.

Таким образом, клинически установленная гиперпродукция катехоламинов и кортизола у новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией легкой и средней степени тяжести (Кипнис С.Л., Быкова Г.Ф., 1976) имеет экспериментальное объяснение морфологических изменений в надпочечниках при этом. Хроническая внутриутробная гипоксия приводит к клеточной гиперплазии основных участков надпочечника, формирующих стресс-организующие реакции организма. При моделировании у таких особей острой постнатальной гипоксии обнаружена картина выраженного апоптоза эндокриноцитов в этих участках, активация пролиферации эндокриноцитов в коре и дополнительная миграция симпатогоний извне надпочечника в мозговое вещество. Но процессы клеточной регенерации и апоптоза оказались менее активными, чем у животных, перенесших только острую постнатальную гипоксию.

*Заключение.* Экспериментально обнаружено, что особи, перенесшие хроническую внутриутробную и затем острую постнатальную гипоксию, в надпочечниках имеют морфологические признаки, характерные для развития адаптационных реакций. Сохранность повышенного уровня форсированного апоптоза в мозговом веществе и пучковой зоне коры в отдаленные сроки после рождения может указывать на эпигеномное формирование повышенного морфофункционального состояния на весь постнатальный период онтогенеза. Последствием этого может быть исчерпанность функции и развитие соответственных гормонально зависимых патологических состояний. Сохранность пониженной морфофункциональной активности клубочковой и сетчатой зон также может обусловить развитие гормонально зависимых патологических состояний.

<i>Гаранина О.Е., Петрова Г.А., Шлико И.Л., Незнахина М.С., Орлинская Н.Ю., Эллинский Д.О.</i> Оптическая когерентная томография в ранней диагностике меланомы кожи.....	88
<i>Гаргин В.В.</i> Состояние адренергической иннервации сердца больных умерших от острого инфаркта миокарда.....	91
<i>Горбачев А.Л., Луговая Е.А.</i> Щитовидная железа и эволюция Разума....	94
<i>Горелик Е.В., Смирнов А.В., Краюшкин А.И., Шмидт М.В., Бочкарева М.А.</i> Соматотипологическая характеристика гиппокампа у лиц пожилого возраста при церебральном атеросклерозе.....	95
<i>Губина-Вакулик Г.И., Андреев А.В.</i> Процессы апоптоза и пролиферации в надпочечнике новорожденной особи, перенесшей хроническую антенатальную и острую постнатальную гипоксию.....	97
<i>Губская П.М., Румянцев Е.Е., Атаев И.А., Прошина Л.Г., Жмайлова С.В., Горицына В.Е.</i> Структурные изменения стенки бедренной артерии крыс линии Вистар в хроническом эксперименте при моделировании различных вариантов стресса.....	101
<i>Губская П.М., Рубанова М.П., Вебер В.Р., Жмайлова С.В., Евсеев М.Е.</i> Влияние энана на ремоделирование миокарда при хроническом адренергическом стрессе в эксперименте.....	103
<i>Гузев С.А., Недзьведь М.К., Солодкая О.И.</i> Роль вируса простого герпеса в прогрессии и ангиогенезе опухолях головного мозга.....	104
<i>Гундорова Л.В., Николаева Н.Н.</i> Анализ скринингового исследования предстательной железы на поликлиническом этапе.....	107
<i>Данилова И.А., Новицкая Т.А., Мельникова Е.М.</i> Редкое секционное наблюдение болезни Эрдегейма.....	110
<i>Дерижанова И.С., Соловьева Н.А., Карнаухов Н.С.</i> Роль грибов в развитии воспалительных заболеваний кишечника.....	112
<i>Должиков А.А., Мухина Т.С., Дмитриев В.Н.</i> Применение маркеров клеточного цикла p16 <sup>INK4a</sup> , K67 и фосфогистон-H3 в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки.....	117
<i>Дубова Е.А., Ляпин В.М., Воднева Д.Н., Павлов К.А., Шмаков Р.Г., Щеголев А.И.</i> Сравнительная характеристика фактора роста эндотелия сосудов и его рецептора 2 типа в терминальных ворсинках плаценты при ранней и поздней преэклампсии.....	120
<i>Еремин Н.В., Мнихович М.В., Фомина Л.В., Гаврилюк А.А., Гуминский Ю.И., Вернигородский С.В., Мигляс В.Г.</i> Морфология плоскостных кожно-мышечных ран при воздействии низкоинтенсивного лазерного облучения.....	122

<i>Ермилов В.В., Нестерова А.А., Махонина О.В.</i> Патогенетические механизмы возрастной макулярной дегенерации в аспекте амилоидогенеза.....	125
<i>Жданов В.С., Дробкова И.П., Цыпленкова В.Г., Веселова С.П.</i> Липоидоз коллагеновых волокон в атеросклеротических бляшках при ишемической болезни сердца и некоторые особенности морфогенеза атеросклероза.....	128
<i>Жмайлова С.В., Рубанова М.П., Вебер В.Р., Губская П.М., Прошина Л.Г.</i> Особенности фиброза в стенке бедренной артерии при моделировании хронического адренергического и холинергического стресса....	130
<i>Зубрицкий А.Н.</i> Мезотелиома яичка: обзор литературы.....	132
<i>Зубрицкий М.Г., Недзьведь М.К.</i> Морфологические особенности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в случаях дуоденита и хронической язвы при контаминации различными вирусами.....	138
<i>Иванцов А.О.</i> Проблема причинности в патологии (кризис идеи или метода её познания?).....	143
<i>Игумнова Ю.Э.</i> К вопросу о влиянии антиретровирусной терапии на структуру летальности ВИЧ-инфицированных заключённых, умерших от ненасильственных причин (предварительные сведения)....	146
<i>Имельбаева Э.А., Гильманов А.Ж.</i> О необходимости модернизации цитологического скрининга в Республике Башкортостан.....	147
<i>Иоакимова К.Г., Степанова А.А., Хостелиди С.Н., Шапочник А.П., Климко Н.Н.</i> Смешанная микотическая инфекция ( <i>Mucogalea</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> ) у больного острым лимфобластным лейкозом.....	152
<i>Каверина Н.В., Барышников А.Ю., Уласов И.В., Кадагидзе З.Г., Храмов А.И., Храмова Г.Ф.</i> Эпигенетические изменения транскрипционного фактора $\beta$ 2 в опухолевых стволовых клетках рака молочной железы.....	155
<i>Кадыров Р.К.</i> Влияние ксимедона на структуру поджелудочной железы на разных сроках ишемии.....	156
<i>Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Хелашвили И.Г., Воропаева Е.Е., Мирошниченко Л.Е.</i> Морфофункциональная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите.....	157
<i>Кит О.И., Непомнящая Е.М., Явна В.А., Сидашов А.В.</i> Роль некоторых микроэлементов при раке желудка.....	162