

Биофизика и медицинская физика

Обзорная статья

УДК 616; 537.533.35

DOI: <https://doi.org/10.18721/JPM.18110>

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ (обзор)

**Е. В. Ивченко¹, К. П. Головко¹, Е. М. Иванькова^{1,2} □,
М. О. Соколова¹, Р. И. Глушаков¹**

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

² Филиал ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова

Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» –

Институт высокомолекулярных соединений, Санкт-Петербург, Россия

□ ivelen@mail.ru

Аннотация. Настоящий обзор обобщает имеющиеся на сегодняшний день литературные данные о возможностях применения электронной микроскопии (ЭМ) в экспериментальной, клинической медицине и смежных научных областях. Представлены конкретные результаты, освещающие роль ЭМ в узкоспециализированной клинической практике, где ультраструктурные исследования как дополняют рутинные светооптические методы, так и являются их альтернативой. Приведены примеры соответствующих данных по вирусологии, токсикологии, нефрологии, офтальмологии, нейрофармакологии, судебно-медицинской экспертизе, военной и репродуктивной медицине. В ряде случаев результаты, достигнутые с помощью ЭМ, уникальны и способны точно описывать типичные особенности тех или иных органов и клеток. Методы ЭМ незаменимы для выявления, уточнения и распознавания различных редких комбинированных дефектов и патологий, а также для изучения патогенеза вирусных инфекций и механизма действия лекарственных препаратов.

Ключевые слова: электронная микроскопия, вирусология, гинекология, андрология, нефрология, ортопедия, офтальмология, кардиология, нейрофизиология

Для цитирования: Ивченко Е. В., Головко К. П., Иванькова Е. М., Соколова М. О., Глушаков Р. И. Применение методов электронной микроскопии в экспериментальной и клинической медицине (обзор) // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. 2025. Т. 18. № 1. С. 111–128. DOI: <https://doi.org/10.18721/JPM.18110>

Статья открытого доступа, распространяемая по лицензии CC BY-NC 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Review article

DOI: <https://doi.org/10.18721/JPM.18110>

APPLICATION OF ELECTRON MICROSCOPY TECHNIQUES IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE (a review)

**E. V. Ivchenko¹, K. P. Golovko¹, E. M. Ivan'kova^{1,2} □,
M. O. Sokolova¹, R. I. Glushakov¹**

¹ The S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense
of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

² Branch of Petersburg Nuclear Physics Institute Named by B. P. Konstantinov
of National Research Centre «Kurchatov Institute» –

Institute of Macromolecular Compounds, St. Petersburg, Russia

✉ ivelen@mail.ru

Abstract. This review has summarized the currently available literary information on the possibilities of applying the electron microscopy (EM) in experimental, clinical medicine and in related scientific fields. Concrete results that highlight the role of using EM in highly specialized clinical practice, where ultrastructural studies both complement routine light-optical methods and their alternative are presented. Examples of relevant data on virology, toxicology, nephrology, ophthalmology, neuropharmacology, forensic medicine, military and reproductive medicine have been provided. In a number of cases, the results achieved by EM were unique and capable of accurately describing the typical features of certain organs and cells. EM methods are indispensable for identifying, clarifying and recognizing various rare combined defects and pathologies, as well as for investigating the pathogenesis of viral infections and the mechanism of action of drugs.

Keywords: electron microscopy, virology, gynecology, andrology, nephrology, orthopedics, ophthalmology, cardiology, neurophysiology

For citation: Ivchenko E. V., Golovko K. P., Ivan'kova E. M., Sokolova M. O., Glushakov R. I., Application of electron microscopy techniques in experimental and clinical medicine (a review), St. Petersburg State Polytechnical University Journal. Physics and Mathematics. 18 (1) (2025) 111–128. DOI: <https://doi.org/10.18721/JPM.18110>

This is an open access article under the CC BY-NC 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Введение

Сегодня трудно себе представить основательное экспериментальное исследование какого-либо материала без применения электронной микроскопии (ЭМ). Она представляет собой целую совокупность экспериментальных методов изучения микроструктуры различных объектов при помощи электронных микроскопов – приборов, использующих электронный пучок для получения изображений при различных уровнях увеличения. Эти методы позволяют изучать структуру тел на микро- и наноуровнях при увеличениях в сотни тысяч раз, а также исследовать их локальный состав. Данный метод дает возможность детально визуализировать структуры, находящиеся далеко за пределами видимости оптического микроскопа и имеющие размеры вплоть до нескольких нанометров.

Различают два основных направления электронной микроскопии: просвечивающую (ПЭМ) и сканирующую (СЭМ). С их помощью получают качественно разную информацию об одном и том же объекте исследования, поэтому зачастую оба метода применяются совместно и дополняют друг друга.

Сканирующие и просвечивающие электронные микроскопы в настоящее время являются важным и порой незаменимым оснащением современных научных лабораторий. Они активно используются для биологических и медицинских исследований, например микроорганизмов, клеток, вирусов, имплантатов, клинических, тканеинженерных и фармацевтических препаратов, а также для определения элементного состава различных тканей и выявления инородных веществ.

Как уже отмечалось, методы электронной микроскопии могут сыграть неоценимую роль в изучении и диагностике заболеваний в различных областях медицины: стоматологии, офтальмологии, нефрологии, хирургии, эндокринологии, гематологии, педиатрии и неонатологии, акушерстве и гинекологии, кардиологии, гастроэнтерологии, травматологии и ортопедии.

Данная статья посвящена обзору литературных данных, полученных методами электронной микроскопии, и представляет результаты, достигнутые при исследованиях по разным направлениям медицины.



Применение ЭМ в вирусологии

Поскольку разрешающая способность электронных микроскопов на несколько порядков превосходит разрешение оптических приборов, использование ЭМ предоставляет широкие возможности для изучения различных вирусов, в том числе после адгезии и инвазии внутрь клеток макроорганизма. ЭМ способна демонстрировать изменение клеток после столкновения генетических программ вируса и его хозяина (клетки). Ультраструктурные изменения инфицированных клеток помогают определиться с выбором группы противовирусных препаратов, что особенно важно при эпидемиологических вспышках новых вирусов или применении генетически модифицированных биологических агентов исходно вирусной природы [1, 2].

Электронно-микроскопическое исследование аутопсийного материала умерших от вирусных инфекций позволяет оценивать тропность вируса к определенным типам клеток, например нейронам, эндотелиоцитам капилляров почечного клубочка, альвеолоцитам, что позволяет рассматривать варианты подбора патогенетической терапии.

Вирусные частицы характеризуются специфическим строением и могут быть верифицированы методами электронной микроскопии. Размер и форма вириона обладают свойством специфичности; локализация вирусной частицы в клетке, изменение ее ультраструктур при абсорбции вириона также представляют несомненный интерес. В частности, еще в 1970-х годах ЭМ нашла активное применение в визуализации и исследовании структуры вируса гепатита Б (*лат.* Hepatitis B Virus (HBV)) и его взаимосвязи с австралийским антигеном (Australia Antigen (HBsAg)) [3]. Полученные результаты помогли сформировать методологическую основу для существенного расширения масштабов изучения как непосредственно HBV, так и инфекции, которую он вызывает. Были выдвинуты, а в дальнейшем и клинически подтверждены гипотезы о допустимости бессимптомного протекания инфекции HBV (т. е. в форме здорового носительства) и о распространении вируса половым путем. Таким образом, возможность визуализации HBV методами электронной микроскопии сыграла важнейшую роль в детальном изучении вирусной инфекции и оказалась мощным толчком для будущих изысканий в области исследования не только гепатита HBV, но и других вирусных гепатитов.

Еще одним значимым поводом для применения просвечивающей электронной микроскопии было отслеживание влияния вируса папилломы человека (Homo Papilloma Virus (HPV)) типов 16 и 18 на микроструктуру эпителия шейки матки, а также контроль за результатами использования контрастной термолазерной терапии при лечении данной вирусной инфекции. А. А. Маныкин с соавторами [4] убедительно показали, что спустя 1,5 и 6 мес после лечения, ни в биоптате, ни в мазке из цервикального канала методом полимеразной цепной реакции не было выявлено ДНК HPV, а структура эпителиальных клеток из биоптата после окончания лечения соответствовала норме. Следовательно, использование метода ПЭМ позволило прийти к выводу о высокой эффективности контрастной термолазерной терапии в элиминации HPV типов 16 и 18.

Помимо обычных методов ЭМ, для изучения различных вирусов применяется электронная томография, позволяющая получать трехмерные снимки исследуемых объектов. Трехмерная (3D) визуализация вирусных инфекций отчетливо показывает, как и насколько вирусы способны модифицировать клеточную архитектуру, чтобы построить свои собственные структуры для морфогенеза, репликации, выхода и распространения вирусного генома [5, 6].

Несомненно, методы ЭМ широко использовались и для исследования вирусной инфекции COVID-19, вызвавшей пандемию 2020 года. Метод ЭМ активно применялся в исследовании вируса SARS-CoV-2 в течение прошедшей пандемии [7]. Для исследования новой коронавирусной инфекции применялись как метод трансмиссионной, так и сканирующей микроскопии. Снимки, полученные авторами данного обзора с помощью метода ПЭМ на разных уровнях увеличения, представлены на рис. 1.

Результаты клинических исследований показали [8], что у всех больных в крови присутствовало значительное число циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), поврежденных вирусом. Кроме того, на мембране ЦЭК впервые были обнаружены многочисленные отверстия, которые были сопоставимы по своему диаметру с размером суперкапсида вируса SARS-CoV-2, что свидетельствовало о проникновении вируса в эндотелиальные

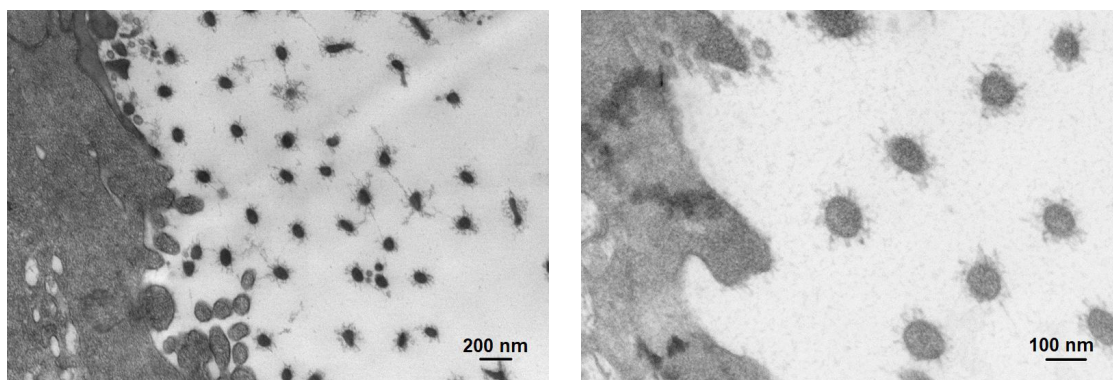


Рис. 1. ПЭМ-снимки (с разным увеличением) абсорбции вирусных частиц на поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки ротоглотки пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2

клетки, в которых он реплицировался и затем переходил в русло кровотока, а погибшие эндотелиоциты отделялись от стенки сосуда и также мигрировали в кровоток, обнажая тромбогенную и провоспалительную субэндотелиальную поверхность, приводя к развитию периваскулярного воспаления тканей, а также возникновению тромбоза.

Применение ЭМ в акушерстве и гинекологии

Методы просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии нашли свое применение также и в области акушерства и гинекологии. В частности, в работе [9] было проведено и описано детальное исследование ультраструктурных элементов, входящих в плацентарные ворсины, при разных степенях преэклампсии (заболевание при беременности). Результаты, полученные с помощью ПЭМ, однозначно показали, что при увеличении степени тяжести этого заболевания усиливается интенсивность процессов новообразования соединительной ткани в строме плацентарных ворсин, морфологические изменения в плаценте становятся более выраженными, что, в конечном итоге, приводит к деструкции ворсин и снижению плацентарных функций. Все это позволило сделать важные выводы, касающиеся проведения необходимых мероприятий для восстановления фетоплацентарного кровотока и успешного вынашивания плода.

Авторы работы [10] использовали ПЭМ для визуализации децидуальных клеток (ДК) и межклеточных контактов с целью выявления предрасполагающих, инициирующих факторов и механизмов преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) у беременных. Электронно-микроскопическое изучение ДК убедительно доказало непосредственное участие клеток в патогенезе ПОНРП. Был сделан вывод, что уменьшение количества ДК в базальной пластинке при ПОНРП сопровождается изменением их структуры, с увеличением клеток «старого типа», их разобщением в эпителиальном пласте в связи с деструкцией межклеточных контактов и последующим замещением фибрином и коллагеновыми волокнами.

Помимо ПЭМ, для изучения ультраструктуры плаценты при физиологическом течении беременности и при развитии хориоамнионита (инфекционное воспаление плодных оболочек) успешно применяется и метод СЭМ [11], который позволяет использовать оценку структуры плаценты при физиологическом течении беременности и при хориоамнионите в качестве эталона изменений морфофункциональных структур плаценты в условиях патологии различного генеза. Также с использованием метода СЭМ авторам работы [12] удалось установить, что несостоятельность плодных оболочек при недоношенной беременности сопряжена с рядом морфологических изменений, а именно — с повреждением щеточной каймы амниона, задействованной в создании иммунологического барьера между плодом и матерью (указанная кайма обуславливает оптимальные реологические условия маточно-плацентарного кровотока).

Кроме того, совместное использование сканирующей электронной микроскопии и рентгеновского элементного анализа внесли неоценимый вклад в изучение макроэлементного состава тканей матки, пуповины и плаценты, а также особенностей строения



эритроцитов в системе мать-плацента-плод у женщин, беременность которых протекала на фоне сахарного диабета 1-го типа, гестационного сахарного диабета и патологии щитовидной железы разного генеза [13]. Было убедительно показано, что нарушение макроэлементного состава служит репрезентацией нарушения функции структурно-измененных тканей фетоплацентарного комплекса. В ходе исследования методом СЭМ обнаружено, что при патологии щитовидной железы и сахарном диабете у беременных женщин выявляется маточно-плацентарная ишемия в связи с изменениями в анатомо-функциональном состоянии эритроцитов и макроэлементного состава, и, как следствие, развивается деструкция в тканях системы мать-плацента-плод, что в дальнейшем способствует усилению тканевой и циркуляторной гипоксии.

Применение ЭМ в андрологии

Особую значимость исследований методами ПЭМ и СЭМ отмечают в своих публикациях авторы, работающие в области андрологии и репродуктологии, так как вопрос преодоления мужской инфертильности (за исключением методов вспомогательных репродуктивных технологий) не решен до настоящего времени [14 – 17]. Исследователи отмечают, что метод количественного электронно-микроскопического исследования сперматозоидов дает возможность детального анализа морфологических субстратов подвижности и пенетрационной способности сперматозоидов, а также компетентности в раннем эмбриогенезе. Лабораторное заключение «тератозооспермия», сделанное по спермограмме и означающее снижение удельного веса нормальных сперматозоидов до 4 % и менее, определяет только аномальную форму сперматозоидов, но не позволяет выявить морфологическую основу их дисфункции, тем более что и сперматозоиды нормальной формы могут быть функционально недостаточными [14]. Авторы обращают особое внимание на то обстоятельство, что электронная микроскопия апикального тела сперматозоида – это отличная альтернатива пенетрационному исследованию, поскольку позволяет оценивать функции и структуру как двигательного, так и проникающего аппарата сперматозоида. Визуализация изменений в структуре хроматина сперматозоида может помочь понять причины нарушения раннего эмбрионального развития плода. Метод позволяет достоверно определять целостность апикального сегмента, состояние его ферментативного аппарата и заднего сегмента, участвующего в прикреплении сперматозоида к яйцеклетке. Возможной причиной идиопатического бесплодия является повышенное содержание в эякуляте сперматозоидов с аномальным акросомальным сегментом даже при нормальной картине сперматозоидов. В то же время изучение ультраструктурных аномалий в сперме позволяет врачам выявлять причины мужского бесплодия, а также определять тактику лечения.

В работе [15] особое внимание уделялось вопросу о причастности персистирующих (хронических, постоянно присутствующих в организме) вирусных инфекций, в частности вирусов папилломы человека (ВПЧ), к развитию инфертильности у мужчин. Было убедительно показано, что независимо от типа ВПЧ и локализации вирионов на сперматозоидах папилломавирусная инфекция (HPV) существенно снижает подвижность и нарушает структуру сперматозоидов. Авторы высоко оценили роль электронной микроскопии эякулята в диагностике инфертильности, ассоциированной с HPV, поскольку данный метод исследования позволяет не только обнаруживать вирус в эякуляте, но также уточнять его местонахождение на сперматозоиде и оценивать негативные изменения сперматозоида, вызванные HPV.

Проанализировав данные, приведенные в статье [16], мы пришли к выводу о том, что ПЭМ, несомненно, относится к особо ценным методам изучения *in vitro* действия различных лекарств (обладающих, в том числе, потенциальной спермицидной активностью) на строение сперматозоидов человека. Уникальные результаты, получаемые с помощью ЭМ, способны точно описывать типичные особенности некроза сперматозоидов: разрушенный хроматин, отсутствующая или прореагировавшая акросома, наружные плотные волокна и фиброзная оболочка, повреждения в плазматической мембране, смещенная или разорванная аксонема, «опухшие» митохондрии.

Кроме того, ПЭМ представляет собой незаменимый метод для выявления и уточнения различных редких комбинированных дефектов сперматозоидов с предположительно генетической базой, таких как аномально удлиненную срединную часть в сочетании с

отсутствием фиброзной оболочки или внешних плотных волокон на основном участке. Также использование методов ЭМ дает возможность обнаруживать и новые дефекты сперматозоидов, включающие аномальное удлинение хвостов, имеющих предрасположенность распадаться или свертываться. Именно анализ данных ПЭМ позволяет распознавать редкий системный дефект, влияющий на общую популяцию сперматозоидов, называемый акросомальной гипоплазией, или миниакросомой. Электронно-микроскопическая диагностика патоспермии помогает выявлять связь между нормальными показателями спермограммы и длительным идиопатическим бесплодием. Отмечается, что только электронно-микроскопический анализ информативен для пациентов с астенозооспермией (особенно при патологии аксономы или митохондрий), поскольку рутинные методы обследования показывают при этом нормальные результаты [17].

Применение ЭМ в офтальмологии

Применение электронно-микроскопических методов исследования в офтальмологии также признается немаловажным [18 – 21]. Так, в работе [18] метод ПЭМ использовали для оценки влияния процедуры кроссликинга (амбулаторная операция) на ультраструктуру стромы нормальной роговицы при лечении кератэктазий. Было наглядно показано, что после коллагенового кроссликинга роговиц глаза выявляется нарушение правильной архитектоники волокон коллагена, увеличение межфибриллярных пространств и появление участков разволокнения в передней строме. Авторы публикаций [19, 20] подробно описывают использование суправитальной схемы контрастирования биологических объектов с помощью неодима Nd (элемент из семейства лантаноидов), который позволяет существенно ускорить и упростить методику пробоподготовки на примере решения задач клинической офтальмологии, а именно – дистрофических заболеваний роговицы в исследованиях роговичного и конъюнктивального микробиома в норме и при инфекционных поражениях, а также в исследованиях микробиома придаточного аппарата глаза. Более того, было отмечено, что использование ЭМ в качестве экспресс-метода диагностики занимает существенно меньше времени, чем микробиологический анализ, а это в ситуации начала инфекционного процесса может стать критичным [21].

Помимо подробного изучения тканей глаза и их изменений при патологиях разного рода, метод ПЭМ оказался чрезвычайно полезен при исследовании слезной жидкости и стекловидного тела как здоровых людей, так и пациентов с различными сопутствующими заболеваниями. В работах А. Е. Григорьевой [22 – 24] удалось визуализировать и идентифицировать структурные компоненты слезной жидкости человека. Было показано, что жидкая фракция слезной жидкости содержит микрочастицы, включая экзосомы, макромолекулярные агрегаты и волокна, в то время как в осадках слезной жидкости обнаружены различные типы клеток и пузырьков, а также волокнистый матрикс. Жидкая фракция стекловидного тела содержит макромолекулярные агрегаты, коллаген и преимущественно немембранные микрочастицы. В его осадках выявлены разнообразные пучки коллагена и немногочисленные гиалоциты. Более того, в слезной жидкости больных с диабетической ретинопатией зарегистрирован рост концентрации экзосом, изменение их морфологии, а также изменение содержания других микрочастиц и макромолекулярных агрегатов.

Совместное использование рентгеновского элементного анализа и сканирующей электронной микроскопией позволило выявить причину помутнения интраокулярных линз (ИОЛ) после имплантации, т. е. нарушения их прозрачности [25]. В частности, на полученных авторами данного обзора СЭМ-снимках поверхности гидрофильной акриловой ИОЛ с гидрофобным покрытием (рис. 2, *a, b*) были выявлены образования округлой формы диаметром до 5 мкм (так называемые сферолиты), имеющие предположительно кристаллическую структуру и покрывающие оптическую часть линзы. В результате массового скопления таких сферолитов поверхность ИОЛ становилась шероховатой. В ходе регистрации спектров детектором энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (ЭДС) удалось идентифицировать элементный состав сферолитных отложений на поверхности линзы; оказалось, что они состоят из кристаллов гидроксиапатита. На рис. 2, *c–e* представлены карты распределения химических элементов, входящих в состав этих кристаллов: атомов кислорода, кальция и фосфора.

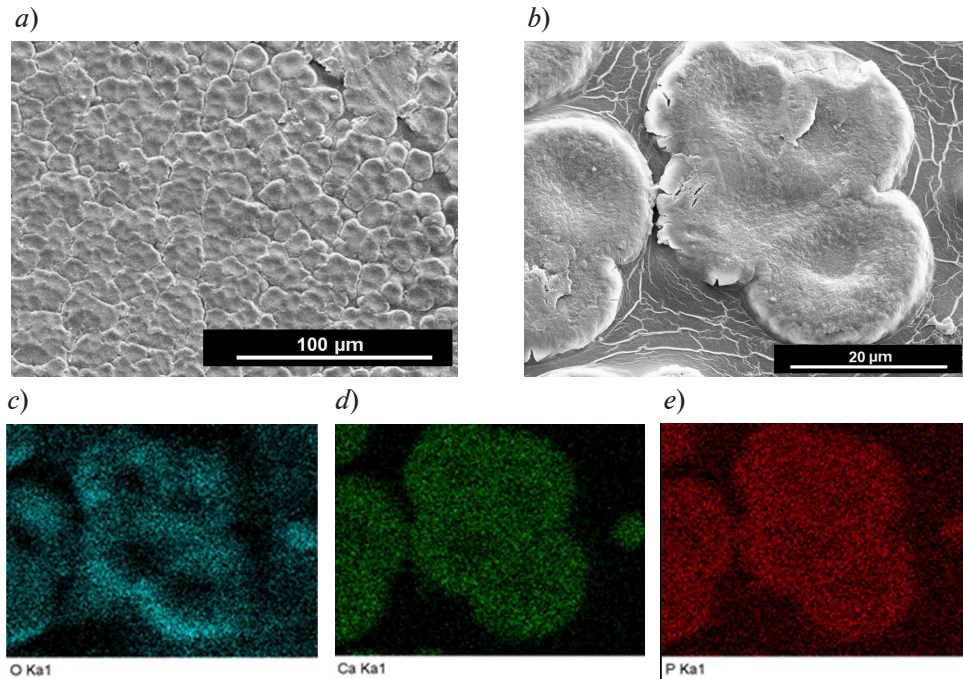


Рис. 2. СЭМ-снимки поверхности помутневших интраокулярных линз (ИОЛ), полученные при двух уровнях увеличения (*a, b*), и карты распределения химических элементов, входящих в состав сферолитов, вызвавших помутнение ИОЛ: атомов кислорода (*c*), кальция (*d*) и фосфора (*e*). Карты распределения элементов получены методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии

В то же время на помутневших линзах из гидрофобного акрила не было выявлено ни посторонних отложений, ни изменений их элементного состава. Помутнение хрусталика было вызвано образовавшимися микрополостями. Таким образом, метод электронной микроскопии позволил детектировать существенно разные причины помутнения ИОЛ, обусловленные разными свойствами материалов, использованных для их изготовления.

Применение ЭМ в нефрологии

В клинической практике метод электронной микроскопии востребован и в нефрологии. Для выбора адекватной терапии при заболеваниях почек необходимо выявлять специфические морфологические изменения в строении гломерулярного фильтрационного барьера почек. Толщина такого барьера не превышает (за исключением некоторых случаев) 1 мкм, поэтому для его изучения необходимы методы, обеспечивающие сверхвысокий уровень увеличения. Фиксация изменений, наблюдаемых в гломерулярной базальной мембране и в висцеральных эпителиальных клетках почечных телец —

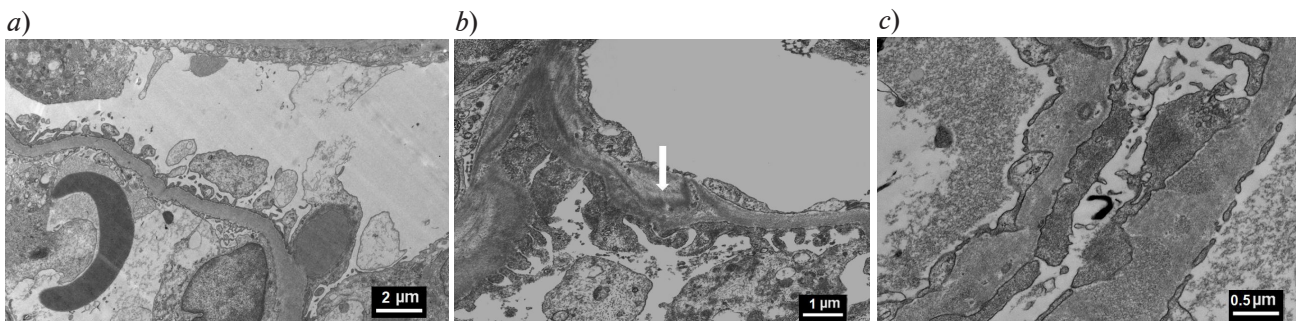


Рис. 3. Примеры выявления нефрологических патологий с помощью ПЭМ: *a* — нарушение гломерулярной базальной мембраны фильтрационного барьера почек (ГБМФБП) (выявлен электронно-плотный депозит в субэпителиальном положении в случае быстро прогрессирующего постстрептококкового гломерулонефрита); *b* — изменения по типу «баскетбольной корзины» (показаны стрелкой) в ГБМФБП, характерные для синдрома Альпорта; *c* — изменения в ГБМФБП при постинфекционном гломерулонефрите

подоцитах, позволяет отследить нефропатологию, установить ее характер (приобретенный либо наследственный). Если определить наличие и локализацию электронно-плотных включений или депозитов, появление тубуло-ретикулярных включений в тубулярных или гломерулярных мембранах почек, то предоставляется шанс верифицировать гломеруло-нефрит, например, в результате перенесенной инфекции; устанавливать наличие аутоиммунных заболеваний, таких как люпус-нефрит, определять наследственные заболевания, например синдром Альпорта или болезнь тонких базальных мембран [26, 27]. Снимки некоторых из указанных патологий почек были также получены авторами данного обзора и продемонстрированы на рис. 3.

Применение ЭМ в судебно-медицинской экспертизе

В последние годы в литературе стали акцентировать внимание исследователей на совместное применение методов сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионной (рентгеновской) спектроскопии (СЭМ/ЭДС) при проведении судебно-медицинской экспертизы [28, 29]. Указанные методы позволяют, в частности, делать выводы о дистанции выстрела и обнаруживать перенос мельчайших частиц преграды на огнестрельном снаряде после их контактного взаимодействия друг с другом и таким образом достоверно доказывать факт огнестрельного ранения человека через преграду и при рикошете огнестрельного снаряда.

Применение ЭМ в кардиологии

Одна из важнейших задач современной медицины — это своевременная диагностика, а также выбор правильного плана лечения и профилактики атеросклероза, так как от этого жизненно зависит успех борьбы с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний. Триггером для запуска этой сосудистой патологии служит появление дисбаланса химических элементов в организме. Выяснилось, что метод сканирующей электронной микроскопии, используемый совместно с элементным анализом, способен значительно расширить горизонты исследователей в этой области медицины. Установлено, что нестабильность атеросклеротической бляшки (АСБ) в основном обусловлена ее химическим и фазовым составом, что в свою очередь определяет будущую прочность АСБ. Обнаружено, что не размер или объем, а прежде всего состав АСБ предопределяет ее нестабильность [30]. Еще до развития стенозов сосудов нестабильные АСБ могут подвергаться разрывам, эрозии и в результате приводить к окклюзиям, острым тромбозам и инфарктам. Таким образом, совершенствование методов деструкции АСБ в кровеносных сосудах пациентов неразрывно связано с получением информации о составе и локализации бляшек. Авторы работ [31 – 33] при активном использовании СЭМ и ЭДС выявили строение, локализацию и элементный состав АСБ венечных артерий сердца для установления связи процесса кальцификации с ключевыми стадиями атеросклеротического поражения. Кроме того, методом ЭДС было зарегистрировано повышенное содержание кремния, магния и калия на поверхности АСБ, по сравнению с ее ядром, что возможно в случае инфильтрации покрышки бляшки этими элементами из русла крови. Также в участках кальциноза АСБ было определено повышенное содержание не только кальция, но и фосфора, вследствие присутствия большей части кальция и фосфора в форме гидроксиапатита. Формирование агломератов нано- и микроразмерных частиц гидроксиапатита служит стартовой точкой для развития обширных кальцификатов в АСБ. Специфика распределения по размерам частиц, содержащих кальций, указывает на различие механизмов их генезиса внутри АСБ и в областях контакта с кровью.

Применение ЭМ в ортопедии и травматологии

Помимо описанных выше вариантов применения электронно-микроскопических приборов и дополнительных детекторов для медицинских исследований, бесспорно важными и полезными они оказались в области ортопедии и травматологии. В частности, авторы работы [34], основываясь на данных структурных исследований биоптатов тазобедренного сустава и синовиальной оболочки у пациентов с аваскулярным некрозом головки бедра, выявили признаки нарушения клеточно-матриксной архитектоники, изменения в синовиоцитах (А- и В-клетки) и хондроцитах при некрозе головки бедра, а также очаги



деструкции синовиальных клеток. Авторы статьи [35] указывают, что методы СЭМ и ЭДС служат базовыми для верификации остеоинтеграции, так как именно эти методы позволяют визуализировать и оценивать процесс врастания костной ткани в поверхностные поры имплантатов и формирование зрелой трабекулярной костной ткани. Несомненную пользу эти же методы приносят и в изучении процессов регенерации костной ткани при фиксации костных обломков аппаратом Илизарова [36]: установлено, что заживление переломов непосредственно осуществляется так называемой незрелой костной тканью грубоволокнистого и сетчатого строения и происходит по типу первичного заживления костных ран (без образования в костной спайке соединительной и хрящевой тканей), в то время как ни в одном эксперименте не наблюдалось образования костного сращения сразу пластинчатой костной тканью. В работе [37] исследовались изменения в суставном хряще тазобедренной кости в процессе удлинения голени. В результате было сделано заключение, что трансформации ультраструктуры данного хряща при удлинении голени состоят в деструкции поверхностной зоны хряща, а степень выраженности таких изменений прямо связана с длительностью аппаратного этапа эксперимента. При диагностике, в ходе обследований и анализа экспериментальных данных, удалось таким образом подтвердить, что динамические нагрузки — это необходимое условие сохранения структурной организации суставного хряща.

Помимо регистрации структурных изменений в костях и хрящах, в процессе регенерации после травм и операции также немаловажно изучать возможности применения различных лекарственных препаратов для профилактики и лечения различных патологий.

Так, в работе [38] опубликованы результаты комбинированного анализа структуры и физико-химических свойств костной ткани при совместном действии природных цеолитов и фторида натрия. С помощью метода СЭМ было показано, что природные цеолиты, употребляемые пациентами в качестве пищевых добавок и функционирующие вместе с фтором, оказывают экстремальное влияние на костную ткань через гиперминерализующее действие на мембраны костных канальцев, с вторичным ухудшением трофики костного матрикса и снижением прочностных характеристик кости. Обозначенные обстоятельства ставят под сомнение перспективы использования фтор- и цеолитсодержащих медикаментов в лечении остеопороза. Авторы другого исследования [39] показали, что совместное применение ванкомицина в комбинации с повидарголом (высокодисперсное серебро) способно значительно пролонгировать антимикробную активность образцов костного цемента, что в итоге эффективно препятствует образованию микробных биопленок на поверхности.

Применение ЭМ в неврологии

Особое значение ЭМ приобретает в области нейрофармакологии и нейрофизиологии, где зачастую только ультраструктурные изменения нервных клеток могут продемонстрировать влияние исследуемых психо- и нейротропных фармакологических субстанций или нейропептидов. Среди анализируемых ультраструктур ЭМ позволяет оценивать количество дендритных шипиков, везикул с нейромедиаторами, которое может служить индикатором особенностей синаптогенеза [40, 41].

Изучение структуры телоцитов

Несомненно, огромную роль сыграло применение методов ЭМ (в том числе и 3D-микроскопия) в идентификации и детальном исследовании телоцитов — интерстициальных клеток, подобных клеткам Кахаля [42 — 44]. Ввиду практической неразличимости их длинных и очень тонких отростков в оптическом микроскопе, ПЭМ и СЭМ остаются теми немногими методами, которые можно эффективно использовать для выявления данного типа клеток. Многочисленные исследования (в том числе и 3D-микроскопия) показали наличие телоцитов в различных человеческих органах: в миокарде, соединительной ткани стенки желчного пузыря и других производных кишечной трубки, строме экзокринных желез, плаценте, маточных трубах, некоторых сосудах, в поперечно-полосатой скелетной мышечной ткани и т. п. [42 — 48]. В частности, было обнаружено, что при хроническом сальпингите происходит нарастание деструктивных изменений и дальнейшее уменьшение количества телоцитов, которое приводит к изменениям трехмерной организации

внеклеточного матрикса в стромальном компартменте маточной трубы, ослаблению межклеточной сигнализации, а также сократимости маточной трубы и, как результат, нарушению моторики органа [47]. Аналогичное снижение количества телоцитов наблюдалось в процессе воспаления и фиброза при фибрилляции предсердий [45], а также при длительном (хроническом) воспалении поперечнополосатой скелетной мышечной ткани [46]. Анализ современных данных об ультрамикроскопическом строении телоцитов, их локализации, функциях и значении в патологических процессах приведен в статье [48].

Использование новых методов электронной микроскопии

При описании возможностей и несомненной пользы применения ЭМ для медицинских и медико-биологических исследований, нельзя не уделить особого внимания новым микроскопическим методам, активно развивающимся в последние десятилетия, а именно корреляционной микроскопии, 3D-электронной микроскопии и др.

Корреляционная микроскопия представляет собой объединение исследований в одном цикле образцов с помощью, например, оптического микроскопа и электронных микроскопов разного вида. Данная технология открывает дополнительные возможности для изучения различных биологических объектов. Технология корреляционной микроскопии может совместить в одном устройстве сразу несколько микроскопов, включая конфокальные, флуоресцентные, электронные, гелиево-ионные и т. п. [49]. Большой обзор существующих вариантов применения корреляционной микроскопии приведен в книге [50].

Авторам работы [51] удалось с помощью ультраструктурных подходов корреляционной микроскопии проанализировать макропиноцитоз во время инфекционных процессов при проникновении шигелл. Представленные в статье комбинированные методы визуализации актуальны также для многих других видов бактерий, включая сальмонеллы, бруцеллы или микобактерии. Кроме того, авторы уделили особое внимание использованию генетически закодированных маркеров и специфических жидкостных индикаторов для макропиносом, что позволило им охарактеризовать очень сложные сценарии, происходящие в местах инвазии шигелл. Описанные события могут иметь решающее значение для дальнейшего прогрессирования инфекционного заражения, а значит их изучение крайне важно для полного понимания основных механизмов бактериального инфицирования.

Немаловажные преимущества в получении новой информации демонстрирует метод трехмерной (3D) электронной микроскопии. В частности, в ходе изучения динамических процессов в клетках удалось объединить возможности *in vivo* флуоресцентной видеомикроскопии и электронной микроскопии [52]. В указанной статье описывается подход, который позволил отслеживать *in vivo* индивидуальную внутриклеточную структуру (с помощью маркеров, меченых зеленым флуоресцентным белком), а затем проводить ее ультраструктурный анализ с помощью методов ЭМ и 3D-реконструкции. Мечение тех или иных маркеров (например, антител) различными флуоресцентными белками дает возможность выявлять и контролировать их локализацию в органах и клетках. В результате были получены моментальные снимки тонкой структуры клетки в любой выбранный момент ее жизненного цикла. Этот подход имеет большой потенциал для медико-биологических исследований.

Заключение

Анализ наиболее цитируемых литературных данных позволяет утверждать, что методы электронной микроскопии обеспечивают возможность получать уникальные данные и способны играть важнейшую роль в фундаментальных и прикладных исследованиях, проводимых в области экспериментальной и клинической медицины. Подобные исследования, безусловно, могут быть ключевым фактором в рамках реализации Национального проекта «Демография» и Государственной программы поддержки университетов Российской Федерации «Приоритет 2030».



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pelchen-Matthews A., Marsh M. Electron microscopy analysis of viral morphogenesis // Cellular Electron Microscopy (Book Ser.: Methods in Cell Biology. Vol. 79). Cambridge, US: Academic Press, 2007. Pp. 515–542.
2. Sachse M., Fernández de Castro I., Tenorio R., Risco C. Chapter one – The viral replication organelles within cells studied by electron microscopy // F. A. Rey (Ed.), Complementary strategies to understand virus structure and function (Book Ser.: Advances in Virus Research. Vol. 105). Cambridge, US: Academic Press, 2019. Pp. 1–33.
3. Ханкишиев Ф. Р. К 50-летию визуализации вируса гепатита В: Идентификация частиц вируса гепатита В как важный шаг к постижению природы этого вируса и вызываемой им инфекции // Биомедицина. 2020. № 4. С. 31–34.
4. Маныкин А. А., Ежов В. В., Белов С. В., Данилейко Ю. К., Салюк В. А., Дымковец В. П., Гущина Е. А., Лисицын Ф. В. Исследование ультраструктуры эпителия шейки матки пациенток, инфицированных вирусами папилломы человека типов 16 и 18, до и после лечения методом контрастной термолазерной терапии // Вопросы вирусологии. 2014. № 1. С. 47–49.
5. Bily T., Palus M., Eyer L., Elsterová J., Vancová M., Růžek D. Electron tomography analysis of tick-borne encephalitis virus infection in human neurons // Scientific Reports. 2015. Vol. 5. No. 1. P. 10745.
6. Villinger C., Neusser G., Kranz C., Walther P., Mertens T. 3D analysis of HCMV induced-nuclear membrane structures by FIB/SEM tomography: insight into an unprecedented membrane morphology // Viruses. 2015. Vol. 7. No. 11. Pp. 5686–5704.
7. Крюков Е. В., Жданов К. В., Козлов К. В. и др. Электронно-микроскопические изменения слизистой оболочки носоглотки у пациентов с COVID-19 в зависимости от клинической формы и периода заболевания // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13. № 2. С. 5–13.
8. Мелькумянц А. М., Бурячковская Л. И., Ломакин Н. В., Антонова О. А. Доценко Ю. В., Ермашкин В. В. Защитное действие сулодексида при инфекции COVID-19. Лекция для врачей // Фармакология & фармакотерапия. 2021. № 4. С. 56–58.
9. Иванов И. И., Загоруйко А. К., Прочан Е. Н. Ультраструктурные изменения плаценты при преэклампсии беременных // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2010. Т. 4. № 32. С. 74–77.
10. Перетятко Л. П., Стороженко Т. В., Курганова Е. А., Назаров С. Б. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: морфология и морфометрические параметры структурных компонентов базальной децидуальной оболочки // Морфологические ведомости. 2014. Т. 22. № 2. С. 55–63.
11. Дятлова Л. И., Чеснокова Н. П., Рогожина И. Е., Глухова Т. Н., Бизенкова М. Н. Особенности изменений ультраструктуры плаценты и амниотической оболочки при хориоамнионите, их диагностическое значение // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. Статья № 30.
12. Дятлова Л. И., Глухова Т. Н. Морфологические аспекты несостоятельности плодных оболочек при недоношенной беременности по данным сканирующей электронной микроскопии // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2022. Т. 24. № 7. С. 106–111.
13. Павлова Т. В., Петрухин В. А., Малютина Е. С., Каплин А. Н., Землянская Л. О. Новое в изучении клинко-морфологических аспектов при эндокринопатиях у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т. 20. № 5. С. 13–20.
14. Брагина Е. Е., Бочарова Е. Н. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия // Андрология и генитальная хирургия. 2014. Т. 15. № 1. С. 41–50.
15. Ибишев Х. С., Синельник Е. А., Магомедов Г. А., Гудима И. А., Журавлева Е. Г. Роль электронной микроскопии эякулята в диагностике infertility, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией // Урология. 2023. № 3. С. 42–46.
16. Moretti E., Suter G., Collodel G. The importance of transmission electron microscopy analysis of spermatozoa: Diagnostic applications and basic research // Systems Biology in Reproductive Medicine. 2016. Vol. 62. No. 3. Pp. 171–183.
17. Брагина Е. Е., Абдумаликов Р. А., Курило Л. Ф., Шилейко Л. В. Электронно-микроскопическое изучение сперматозоидов человека и его роль в диагностике мужского бесплодия // Проблемы репродукции. 2000. Т. 6. № 6. С. 62–71.

18. Зотов В. В., Сальников В. В., Поздеева Н. А. Изменения ультраструктуры стромы роговицы после проведения кросслинкинга // Практическая медицина. 2012. № 4-1 (59). С. 95–96.
19. Кравчик М. В., Родина Е. С., Суббот А. М., Пимонова О. И., Фетцер Е. И., Новиков И. А. Визуализация нормальной микрофлоры глазной поверхности посредством импрессионной пробы с использованием сканирующего электронного микроскопа и лантаноидного контрастирования // Вестник офтальмологии. 2022. Т. 138. № 6. С. 5–13.
20. Халатян А. С., Пимонова О. И., Суббот А. М., Новиков И. А. Экспресс-метод визуализации микробиоты глазной поверхности // Современные технологии в офтальмологии. 2020. № 4. С. 264–265.
21. Новиков И. А., Кравчик М. В., Пак О. А., Каспарова Е. А., Ярцев В. Д., Родина Е. С., Солодовников В. И., Суббот А. М. Сканирующая электронная микроскопия с суправитальным контрастированием в экспресс-диагностике заболеваний глаза и придаточного аппарата // Вестник офтальмологии. 2023. Т. 139. № 3.2. С. 136–144.
22. Григорьева А. Е., Еремина А. В., Дружинин И. Б., Черных Д. В., Варваринский Е. В., Рябчикова Е. И. Диагностический потенциал электронно-микроскопического анализа слезной жидкости людей // Офтальмохирургия. 2013. № 4. С. 104–107.
23. Еремина А. В., Григорьева А. Е., Дружинин И. Б., Черных Д. В., Варваринский Е. В., Рябчикова Е. И. Возможность использования электронно-микроскопического анализа для исследования слезной жидкости и стекловидного тела людей // Вестник Тамбовского университета. Серия: «Естественные и технические науки». 2014. Т. 19. № 4. С. 1114–1119.
24. Григорьева А. Е., Еремина А. В., Тамкович С. Н., Черных В. В., Власов В. В., Рябчикова Е. И. Ультраструктурный анализ слезной жидкости у пациентов с диабетической ретинопатией // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 34. № 3. С. 31–36.
25. Рикс И. А., Астахов С. Ю., Иванькова Е. М., Кузьмина И. Э., Папанян С. С., Бутаба Р., Эзугбая М. Б., Акопов Е. Л. Случаи помутнения интраокулярных линз в артификачных глазах: анализ результатов микроструктурных исследований // Офтальмологические ведомости. 2020. Т. 13. № 3. С. 21–28.
26. Грене Г.-Й., Кисс Е. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 2: болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит // Нефрология. 2007. Т. 11. № 4. С. 88–94.
27. Сети С., Фервенца Ф. К. Стандартизированный подход к классификации и морфологическому описанию гломерулонефрита // Нефрология. 2019. Т. 23. № 4. С. 27–35.
28. Гусева С. В., Леонов С. В., Пинчук П. В., Шакирьянова Ю. П. Возможности сканирующей электронной микроскопии с энергодисперсионным анализом при исследовании огнестрельных повреждений // Судебно-медицинская экспертиза. 2021. Т. 64. № 3. С. 41–44.
29. Кузьмина В. А., Пинчук П. В., Леонов С. В., Власюк И. В., Сухарева М. А. Современные возможности идентификации материала преграды при огнестрельной травме // Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 2. С. 46–50.
30. Chichocki T., Gonsior B., Höfert M., Jarczyk L., Raith B., Rokita E., Strzalkowski A., Sych M. Elemental composition of the human atherosclerotic artery wall // Histochemistry. 1985. Vol. 83. No. 1. Pp. 87–92.
31. Колесова О. В., Пойлов В. З., Солодников С. Ю., Аширов Д. Д., Фрейнд Г. Г. Рентгенофлуоресцентный анализ состава элементов атеросклеротической бляшки // Вестник Пермского национально-исследовательского политехнического университета (ПНИПУ). Химическая технология и биотехнология. 2014. № 2. С. 7–17.
32. Сажин А. С., Пахтусова Н. А., Колесова О. В., Пойлов В. З. Способы анализа состава атеросклеротических бляшек // Вестник ПНИПУ. Химическая технология и биотехнология. 2015. № 4. С. 24–34.
33. Пухов Д. Э., Васильев С. В., Зотов А. С., Ильин М. В., Рудый А. С. Особенности локализации и состав минеральных отложений атеросклеротических бляшек коронарных артерий по данным сканирующей электронной микроскопии и рентгенодифракционного анализа // Атеросклероз и дислипидемии. 2014. № 1 (14). С. 40–49.



34. Эйсмонт О. Л., Пашкевич Л. А., Мохаммади М. Т., Мурзич А. Э., Асташонок А. Н., Рубаник Л. В., Полещук Н. Н. Клинико-морфологическая характеристика и микробиологический анализ тканей тазобедренного сустава у пациентов с аваскулярным некрозом головки бедра // Медицинские новости. 2015. № 12. С. 59–64.
35. Рерих В. В., Аветисян А. Р., Зайдман А. М., Ластевский А. Д., Батаев В. А., Никулина А. А. Остеоинтеграция гидроксиапатитовых гранул в телах поясничных позвонков в эксперименте // Хирургия позвоночника. 2013. № 4. С. 43–51.
36. Ирьянов Ю. М. Пространственная организация и особенности минерализации регенератов, формирующихся при стабильной фиксации костных отломков аппаратом Илизарова // Гений ортопедии. 1998. № 1. С. 39–44.
37. Ступина Т. А., Щудло М. М., Ерофеев С. А. Световая и сканирующая электронная микроскопия суставного хряща при автоматическом удлинении голени // Гений ортопедии. 2004. № 4. С. 9–13.
38. Бабенко О. А., Гайдаш А. А., Баширов Р. С., Емельянов О. Ф., Ковалёв А. А. Структура, химический состав и механические свойства костной ткани под влиянием природных цеолитов и фтора // Бюллетень сибирской медицины. 2009. Т. 8. № 4. С. 10–17.
39. Божкова С. А., Гордина Е. М., Марков М. А., Афанасьев А. В., Артюх В. А., Малафеев К. В., Иванькова Е. М. Влияние комбинации ванкомицина с препаратом серебра на длительность антимикробной активности костного цемента и формирование биопленки штаммом MRSA // Травматология и ортопедия России. 2021. Т. 27. № 2. С. 54–64.
40. Møllerud S., Frydenvang K., Pickering D. S., Kastrup J. S. Lessons from crystal structures of kainate receptors // Neuropharmacology. 2017. Vol. 112. Part A. January. Pp. 16–28.
41. Borczyk M., Radwanska K., Giese K. P. The importance of ultrastructural analysis of memory // Brain Research Bulletin. 2021. Vol. 173. August. Pp. 28–36.
42. Popescu L. M., Fausone-Pellegrini M. S. TELOCYTES – a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to TELOCYTES // Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2010. Vol. 14. No. 4. Pp. 729–740.
43. Hinescu M. E., Popescu L. M. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium // Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2005. Vol. 9. No. 4. Pp. 972–975.
44. Cretoiu D., Hummel E., Zimmermann H., Popescu L. M. Human cardiac telocytes: 3D imaging by FIB-SEM tomography // Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2014. Vol. 18. No. 11. Pp. 2157–2164.
45. Митрофанова Л. Б., Хазратов А. О., Гурщенков А. В., Осадчий А. М., Горшков А. Н., Гальковский Б. Э. Морфологическое исследование телоцитов в левом предсердии у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий // Российский кардиологический журнал. 2019. № 7. С. 53–62.
46. Чекмарева И. А., Деев Р. В., Чернова О. Н., Бихтеев И. У., Емелин А. М. Клетки, соответствующие телоцитам выявлены в патологически измененной скелетной мышце // Гены и Клетки. 2022. Т. 17. № 1. С. 38–41.
47. Чекмарева И. А., Паклина О. В., Скрипченко Д. В. Телоциты (интерстициальные кахалеподобные клетки) маточных труб при остром и хроническом сальпингите // Гены и Клетки. 2021. Т. 16. № 2. С. 39–46.
48. Одинцова И. А., Слуцкая Д. Р., Березовская Т. И. Телоциты: локализация, структура, функции и значение в патологии // Гены и Клетки. 2022. Т. 17. № 1. С. 6–12.
49. Caplan J., Niethammer M., Taylor R. M., Czymmek K. J. The power of correlative microscopy: multi-modal, multi-scale, multi-dimensional // Current Opinion in Structural Biology. 2011. Vol. 21. No. 5. Pp. 686–693.
50. Müller-Reichert T., Verkade P. (Eds.). Correlative light and electron microscopy II. Book Series: “Methods in Cell Biology”. Vol. 124. Cambridge, US: Academic Press, 2014 (October). Pp. 2–442.
51. Kühn S., Lopez-Montero N., Chang Y. Y., Sartori-Rupp A., Enninga J. Imaging macropinosomes during Shigella infections // Methods. 2017. Vol. 127. 15 August. Pp. 12–22.

REFERENCES

1. **Pelchen-Matthews A., Marsh M.**, Electron microscopy analysis of viral morphogenesis, In book: Cellular electron microscopy (Book Ser.: Methods in Cell Biology, Vol. 79). Academic Press, Cambridge, US (2007) 515–542.
2. **Sachse M., Fernández de Castro I., Tenorio R., Risco C.**, Chapter one – The viral replication organelles within cells studied by electron microscopy, In book: F. A. Rey (Ed.), Complementary strategies to understand virus structure and function (Book Ser.: Advances in Virus Research. Vol. 105, Academic Press, Cambridge, US (2019) 1–33.
3. **Khankishiyev F. R.**, To the 50th anniversary of hepatitis B virus visualization: Identification of hepatitis B viral particles as an important step in comprehending of nature of this virus and its infection, *Biomeditsina [Biomedicine]*. (4) (2020) 31–34 (in Russian).
4. **Manykin A. A., Yezhov V. V., Belov S. V., et al.**, An ultrastructural study of the cervix epithelium infected with the human papillomavirus types 16 and 18 before and after treatment with contrasting thermo-laser therapy, *Problems of Virology*. (1) (2014) 47–49 (in Russian).
5. **Bily T., Palus M., Eyer L., et al.**, Electron tomography analysis of tick-borne encephalitis virus infection in human neurons, *Sci. Rep.* 5 (1) (2015) 10745.
6. **Villinger C., Neusser G., Kranz C., et al.**, 3D analysis of HCMV induced-nuclear membrane structures by FIB/SEM tomography: insight into an unprecedented membrane morphology, *Viruses*. 7 (11) (2015) 5686–5704.
7. **Kryukov E. V., Zhdanov K. V., Kozlov K. V., et al.**, Electron microscopic changes in the nasal membrane of patients with COVID-19 depending on the clinical form and the period of the disease, *Journal of Infectology*. 13 (2) (2021) 5–13 (in Russian).
8. **Melkumyants A. M., Buryachkovskaya L. I., Lomakin N. V., et al.**, Protective effect of sulodexide in COVID-19 infection, *Farmakologiya & Farmakoterapiya [Pharmacology & Pharmacotherapy]* (4) (2021) 56–58 (in Russian).
9. **Ivanov I. I., Zagorulko A. K., Prochan E. N.**, Ultrastrukturnyye izmeneniya platsenty pri preeklampsii beremennykh [Ultrastructural changes in the placenta in eclampsia of pregnant women], *Aktualni problemi suchasnoï meditsini: Visnik ukraïnskoï medichnoï stomatologichnoï akademii [Actual Problems of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy]* 4 (32) (2010) 74–77 (in Russian).
10. **Peretyatko L. P., Storozhenko T. V., Kurganova E. A., Nazarov S. B.**, Abruptio placentae: Morphology and morphometric parameters of the structural components of the basal decidua, *Morphological Newsletter*. 22 (2) (2014) 55–63 (in Russian).
11. **Dyatlova L. I., Chesnokova N. P., Rogozhina I. E., et al.**, Features of changes in the ultrastructure of the placenta and amniotic sac at chorioamnionitis, their diagnostic value, *Modern Problems of Science and Education*. (5) (2015) 30 (in Russian).
12. **Dyatlova L. I., Glukhova T. N.**, Morphological aspects of fetal membrane damage in maskarrige of pregnancy by results of scanning electronic microscopy, *Medical & Pharmatseutical Journal "Pulse"*. 24 (7) (2022) 106–111 (in Russian).
13. **Pavlova T. V., Petrukhin V. A., Malyutina E. S., et al.**, New information in the study of clinical and morphological aspects of endocrinopathies in pregnant women, *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 20 (5) (2020) 13–20 (in Russian).
14. **Bragina E. E., Bocharova E. N.**, Quantitative electron microscopic examination of sperm for male infertility diagnosis, *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya [Andrology & Genital Surgery]*. 15 (1) (2014) 41–50 (in Russian).
15. **Ibishev Kh. S., Sinelnik E. A., Magomedov G. A., et al.**, The role of electron microscopy of ejaculate in the diagnosis of infertility associated with human papillomavirus, *Urologiia*. (3) (2023) 42–46 (in Russian).
16. **Moretti E., Suter G., Collodel G.**, The importance of transmission electron microscopy analysis of spermatozoa: Diagnostic applications and basic research, *Syst. Biol. Reprod. Med.* 62 (3) (2016) 171–183.
17. **Bragina E. E., Abdumalikov R. A., Kurilo L. F., Shileyko L. V.**, Elektronno-mikroskopicheskoye izucheniye spermatozoidov cheloveka [Electron microscopic study of human spermatozoa], *Problemy reproduksii [Reproductive Problems]*. 6 (6) (2000) 62–71 (in Russian).



18. Zotov V. V., Salnikov V. V., Pozdeyeva N. A., Changes in the ultrastructure of the corneal stroma after crosslinking, *Practical Medicine*. (4-1 (59)) (2012) 95–96 (in Russian).
19. Kravchik M. V., Rodina E. S., Subbot A. M., et al., Visualization of normal ocular surface microflora via impression cytology sample using scanning electron microscopy with lanthanide contrasting, *Russian Annals of Ophthalmology*. 138 (6) (2022) 5–13 (in Russian).
20. Khalatyan A. S., Pimonova O. I., Subbot A. M., Novikov I. A., Rapid test of eye surface microbiota visualization, *Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii* [Modern Technologies in Ophthalmology]. (4) (2020) 264–265 (in Russian).
21. Novikov I. A., Kravchik M. V., Pak O. A., et al., Express-diagnosis of the diseases of the eye and its appendages by scanning electron microscopy with supravital staining, *Russian Annals of Ophthalmology*. 139 (3-2) (2023) 136–144 (in Russian).
22. Grigoryeva A. E., Eremina A. V., Druzhinin I. B., et al., Diagnosticheskiy potentsial elektronno-mikroskopicheskogo analiza sleznoy zhidkosti lyudey [Diagnostic potential of electron microscopic analysis of human lacrimal fluid], *Ophthalmosurgery*. (4) (2013) 104–107 (in Russian).
23. Eremina A. V., Grigoryeva A. E., Druzhinin I. B., et al., Possibility of using of electron microscopic analysis of human lacrimal fluid and vitreous, *Vestnik Tambovskogo Universiteta, Ser. Estestvennyye i Tekhnicheskiye Nauki* [Derzhavin Tambov University Bulletin, Ser. Natural & Technical Sciences]. 19 (4) (2014) 1114–1119 (in Russian).
24. Grigoryeva A. E., Eremina A. V., Tamkovich S. N., et al., Ultrastructural analysis of tear fluid in patients suffering from diabetic retinopathy, *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 34 (3) (2014) 31–36 (in Russian).
25. Rihs I. A., Astakhov S. Yu., Ivan'kova E.M., et al., Cases of opacity of intraocular lenses in artificial eyes: Analysis of the results of microstructural studies, *Ophthalmol. Rep.* 13 (3) (2020) 21–28 (in Russian).
26. Gröne H.-J., Kiss E., Nephrotic syndrome: histopathological differential diagnostics. Part 2: Disease of minimal changes, focal segmental glomerulosclerosis, membranous glomerulonephritis, *Nefrology*. 11 (4) (2007) 88–94 (in Russian).
27. Sethi S., Fervenza F. C., Standardized classification and reporting of glomerulonephritis, *Nefrology*. 23 (4) (2019) 27–35 (in Russian).
28. Guseva S. V., Leonov S. V., Pinchuk P. V., Shakiryanova Yu. P., Possibilities of scanning electron microscopy with energy-dispersion analysis in the study of gunshot injuries, *Forensic Medical Expertise*. 64 (3) (2021) 41–44 (in Russian).
29. Kuzmina V. A., Pinchuk P. V., Leonov S. V., et al., Modern possibilities of identification of the barrier material in case of a gunshot injury, *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal* [Far Eastern Medical Journal]. (2) (2022) 46–50 (in Russian).
30. Chichocki T., Gonsior B., Höfert M., et al., Elemental composition of the human atherosclerotic artery wall, *Histochemistry*. 83 (1) (1985) 87–92.
31. Kolesova O. V., Poylov V. Z., Solodnikov S. Yu., et al., X-ray fluorescence elemental analysis of atherosclerotic plaque composition, *Vestnik of Perm National Research Polytechnic University. Chem. Technol. Biotechnol.* (2) (2014) 7–17 (in Russian).
32. Sazhin A. S., Pakhtusova N. A., Kolesova O. V., Poylov V. Z., Methods of atherosclerotic plaques composition analysis, *Vestnik of Perm National Research Polytechnic University. Chem. Technol. Biotechnol.* (4) (2015) 24–34 (in Russian).
33. Pukhov D. E., Vasilev S. V., Zotov A. S., et al., Localization habits and composition of mineral deposits in atherosclerotic plaques of coronary arteries according to the scanning electron microscopy and X-ray diffractometry, *Journal of Atherosclerosis & Dislipidemias*. (1(14)) (2014) 40–49 (in Russian).
34. Eysmont O. L., Pashkevich L. A., Mohammadi M. T., et al., Clinical and morphological characteristics and microbiological analyzes of the hip joint tissues in patients with avascular necrosis of the femoral head, *Meditsinskiye Novosti* [Medical News]. 2015. (12) (2015) 59–64 (in Russian).
35. Rerikh V. V., Avetisyan A. R., Zaydman A. M., et al., Experimental osseointegration of hydroxyapatite granules in the lumbar vertebral bodies, *Khirurgiya Pozvonochnika* [Russian Journal of Spine Surgery]. (4) (2013) 43–51.
36. Irianov Y. M., Spatial organization and peculiarities of mineralization of the regenerates, formed under stable fixation of bone fragments with the Ilizarov apparatus, *Genij Ortopedii* [Genius of Orthopedics]. (1) (1998) 39–44 (in Russian).

37. Stupina T. A., Chtchudlo M. M., Erofeyev S. A., Light and scanning electron microscopy of articular cartilage in automatic leg lengthening, *Genij Ortopedii* [Genius of Orthopedics]. (4) (2004) 9–13 (in Russian).
38. Babenko O. A., Gaidash A. A., Bashirov R. S., et al., Structure, chemical composition, and mechanic properties of bone tissue under the effect of natural zeolites and fluorine, *Bulletin of Siberian Medicine*. 8 (4) (2009) 10–17 (in Russian).
39. Bozhkova S. A., Gordina E. M., Markov M. A., et al., The effect of vancomycin and silver combination on the duration of antibacterial activity of bone cement and methicillin-resistant staphylococcus aureus biofilm formation, *Travmatologiya i Ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 27 (2) (2021) 54–64 (in Russian).
40. Møllerud S., Frydenvang K., Pickering D. S., Kastrup J. S., Lessons from crystal structures of kainate receptors, *Neuropharmacology*. 112-A (Jan) (2017) 16–28.
41. Borczyk M., Radwanska K., Giese K. P., The importance of ultrastructural analysis of memory, *Brain Res. Bull.* 173 (Aug) (2021) 28–36.
42. Popescu L. M., Fausone-Pellegrini M. S., TELOCYTES – a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to TELOCYTES, *J. Cell. Mol. Med.* 14 (4) (2010) 729–740.
43. Hinescu M. E., Popescu L. M., Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium, *J. Cell. Mol. Med.* 9 (4) (2005) 972–975.
44. Cretoiu D., Hummel E., Zimmermann H., Popescu L. M., Human cardiac telocytes: 3D imaging by FIB-SEM tomography, *J. Cell. Mol. Med.* 18 (11) (2014) 2157–2164.
45. Mitrofanova L. B., Khazratov A. O., Gurshchenkov A. V., et al., Morphological study of telocytes in the left atrium in patients with long-term persistent atrial fibrillation, *Russian Journal of Cardiology*. (7) (2019) 53–62 (in Russian).
46. Chekmareva I. A., Deev R. V., Chernova O. N., et al., Cells corresponding to telocytes have been detected in pathologically altered skeletal muscle, *Genes & Cells*. 17 (1) (2022) 38–41 (in Russian).
47. Chekmareva I. A., Paklina O. V., Skripchenko D. V., Telocytes (interstitial cajal like cells) of the fallopian tubes in acute and chronic salpingitis, *Genes & Cells*. 16 (2) (2021) 39–46 (in Russian).
48. Odintsova I. A., Slutskaya D. R., Berezovskaya T. I., Telocytes: localization, structure, functions and significance in pathology, *Genes & Cells*. 17 (1) (2022) 6–12 (in Russian).
49. Caplan J., Niethammer M., Taylor R. M., Czymmek K. J., The power of correlative microscopy: multi-modal, multi-scale, multi-dimensional, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 21 (5) (2011) 686–693.
50. Müller-Reichert T., Verkade P. (Eds.), *Correlative light and electron microscopy II* (Book Ser. “Methods in Cell Biology”, Vol. 124), Academic Press, Cambridge, US (2014) 2–442.
51. Kühn S., Lopez-Montero N., Chang Y. Y., et al., Imaging macropinosomes during *Shigella* infections, *Methods*. 127 (15 Aug) (2017) 12–22.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ИВЧЕНКО Евгений Викторович — доктор медицинских наук, заместитель начальника Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова (ВМА) по научной работе ВМА Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

gniiivm_2@mail.ru

ORCID: 0000-0001-5582-1111

ГОЛОВКО Константин Петрович — доктор медицинских наук, начальник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

labws@mail.ru

ORCID: 0000-0002-1584-1748



ИВАНЬКОВА Елена Михайловна — кандидат физико-математических наук, научный сотрудник Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; старший научный сотрудник Филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» — Институт высокомолекулярных соединений, Санкт-Петербург, Россия.

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

ivelen@mail.ru

ORCID: 0000-0002-4823-0695

СОКОЛОВА Маргарита Олеговна — младший научный сотрудник Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

sokolova.rita@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3457-4788

ГЛУШАКОВ Руслан Иванович — доктор медицинских наук, начальник научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

glushakoffruslan@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-0161-5977

THE AUTHORS

IVCHENKO Evgeniy V.

The S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation

6 Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russia

gniiivm_2@mil.ru

ORCID: 0000-0001-5582-1111

GOLOVKO Konstantin P.

The S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation

6 Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russia

labws@mail.ru

ORCID: 0000-0002-1584-1748

IVAN'KOVA Elena M.

The S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation;

Branch of Petersburg Nuclear Physics Institute Named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» — Institute of Macromolecular Institute of Macromolecular Compounds

6 Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russia

ivelen@mail.ru

ORCID: 0000-0002-4823-0695

SOKOLOVA Margarita O.

The S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation

6 Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russia

sokolova.rita@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3457-4788

GLUSHAKOV Ruslan I.

The S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation
6 Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russia

glushakoffruslan@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-0161-5977

Статья поступила в редакцию 02.10.2024. Одобрена после рецензирования 28.11.2024.
Принята 28.11.2024.

Received 02.10.2024. Approved after reviewing 28.11.2024. Accepted 28.11.2024.