

Особенности распределения псаммомных телец в шишковидной железе человека: новый подход к определению функциональной значимости кальцификатов эпифиза

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

Институт экспериментальной медицины

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12Д

Резюме

Эпифиз мозга – нейроэндокринная железа, синхронизирующая функциональную активность внутренних органов со световым режимом с помощью гормона мелатонина, который активно высвобождается в кровеносное русло ночью. Мелатонин синтезируется пинеалоцитами, основной клеточной популяцией эпифиза, помимо которых встречаются также клетки астроглии, микроглии и тучные клетки. Кроме того, в эпифизе встречаются псаммомные тельца (кальцификаты), функциональная значимость которых и механизмы образования не определены. Цель данного исследования состояла в изучении встречаемости кальцификатов в разных отделах эпифиза человека (паренхима, соединительнотканые трабекулы и капсула) и описании взаиморасположения кальцификатов с глиальными клетками и их отростками, тучными клетками, а также кровеносными сосудами и нервными волокнами с использованием соответствующих иммуногистохимических реакций. **Материал и методы.** Для иммуногистохимического исследования использовались антитела к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP), виментину, двум маркерам микроглии (Iba-1 и TMEM119), триптазе тучных клеток, тирозингидроксилазе и фактору фон Виллебранда. **Результаты.** Установлено, что кальцификаты располагаются преимущественно в центральной части эпифиза, в дольках среди пинеалоцитов, их количество и размер увеличиваются в период от молодого к среднему возрасту. Отростки астроглиальных клеток (в основном GFAP-, но не виментин-содержащих) плотно оплетают псаммомные тельца. Не обнаружено какой-либо взаимосвязи расположения кальциевых конкрементов относительно кровеносных сосудов, тирозингидроксилаза-иммунореактивных нервных волокон, микроглиоцитов или тучных клеток. Не наблюдалось превалирования активированной микроглии и дегранулирующих мастоцитов. Впервые выявлены тирозингидроксилаза-иммунореактивные нервные проводники в эпифизе человека. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют, что псаммомные тельца являются нормальным и, по-видимому, обязательными компонентами эпифиза взрослого человека, образование которых связано с пинеалоцитами и/или астроцитами, но не с кровеносными сосудами, нервными волокнами, микроглией или тучными клетками. Возможная функциональная роль кальцификатов в эпифизе человека может быть связана с функциональной активностью пинеалоцитов.

Ключевые слова: эпифиз, кальцификат, астроглия, микроглия, тучная клетка, тирозингидроксилаза, иммуногистохимия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (№ FGWG-2024-0015).

Автор для переписки. Суфиева Д.А., e-mail: dinobrione@gmail.com

Для цитирования. Суфиева Д.А., Федорова Е.А., Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Особенности распределения псаммомных телец в шишковидной железе человека: новый подход к определению функциональной значимости кальцификатов эпифиза. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):107–116. doi: 10.18699/SSMJ20250411

Peculiarities of psammoma bodies distribution in the human pineal gland: a new approach to determining the functional significance of pineal gland calcifications

D.A. Sufieva, E.A. Fedorova, I.P. Grigorev, D.E. Korzhevskii

Institute of Experimental Medicine
197022, Saint Petersburg, Akademika Pavlov st., 12D

Abstract

The pineal gland is a neuroendocrine gland that synchronizes the functional activity of body organs with the light regime using the hormone melatonin, which is actively released into the bloodstream at night. Melatonin is synthesized by pinealocytes, the main cell population of the pineal gland, in addition to which there are also astroglia, microglia, and mast cells. Besides, the pineal gland contains psammoma bodies (calcifications), the functional significance of which and the mechanisms of formation have not been determined. The aim of this study was to investigate the occurrence of calcifications in different parts of the human pineal gland (parenchyma, connective tissue trabeculae and capsule) and to describe the relationship of calcifications with astroglial cells and their processes, microgliocytes, mast cells, as well as blood vessels and nerve fibers using appropriate immunohistochemical reactions. **Material and methods.** For immunohistochemical examination, antibodies to glial fibrillary acidic protein (GFAP), vimentin, two microglia markers (Iba-1 and TMEM119), mast cell tryptase, tyrosine hydroxylase and von Willebrand factor were used. **Results.** Our study revealed calcifications mainly in the central part of the pineal gland, in the lobules among pinealocytes, with their number and size being increased from young to middle age. Processes of astroglial (mainly GFAP-, but not vimentin-containing) cells tightly envelop psammoma bodies. No relationship was found between the location of calcium deposits and blood vessels, tyrosine hydroxylase-immunoreactive nerve fibers, microgliocytes or mast cells. Prevalence of activated microglia and degranulating mast cells was not observed. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive nerve fibers were identified for the first time in the human pineal gland. **Conclusions.** The obtained data indicate that psammoma bodies are normal and, apparently, obligatory components of the adult human pineal gland, the formation of which is associated with pinealocytes and/or astrocytes, but not with blood vessels, nerve fibers, microglia or mast cells. The possible functional role of calcifications in the human pineal gland may be associated with the functional activity of pinealocytes.

Key words: pineal gland, calcification, astroglia, microglia, mast cell, tyrosine hydroxylase, immunohistochemistry.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work is done in the framework of the state assignment of the Institute of Experimental Medicine (No. FGWG-2024-0015)

Correspondence author. Sufieva D.A., E-mail: dinobrione@gmail.com

Citation. Sufieva D.A., Fedorova E.A., Grigorev I.P., Korzhevskii D.E. Peculiarities of psammoma bodies distribution in the human pineal gland: a new approach to determining the functional significance of pineal gland calcifications. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):107–116. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250411

Введение

Шишковидное тело (эпифиз мозга, *glandula pinealis*) – небольшой непарный нейроэндокринный орган, вырост крыши промежуточного мозга, расположенный в полости третьего желудочка. Форма и строение эпифиза варьируют у разных видов животных, а у человека наблюдаются значительные индивидуальные различия. Размер шишковидной железы человека составляет 6–15 мм в длину, 4–8 мм в ширину, 1,5–6 мм в толщину. Она окружена соединительнотканной капсулой, которая, внедряясь внутрь железы, формирует перегородки (трабекулы), разделяющие паренхиму на отдельные дольки (лобулы). Трабекулы заполнены коллагеновыми волокнами, содержат нервные проводники и многочисленные кровеносные сосуды [1–3]. Дольки плотно заполнены нейросекреторными клетками – пинеалоцитами, которые составляют основную клеточную популяцию эпифиза (около 90 % всех клеток [4].

Они синтезируют ряд гормонов, главным из которых признан мелатонин, повышенный выброс которого в кровеносное русло в ночное время синхронизирует функциональную активность всех органов соответственно световому режиму [5].

В эпифизе человека в паренхиме долек среди пинеалоцитов располагается небольшое число глиоподобных клеток, которые, несмотря на малочисленность, образуют плотное сплетение разнонаправленных волокон по всей толще шишковидного тела, особенно густо окружая кровеносные сосуды [6–9]. В паренхиме и трабекулах эпифиза человека также изредка встречаются микроглиальные клетки, макрофаги и тучные клетки [6, 10–13].

Помимо этого, во многих случаях в эпифизе наблюдаются псаммомные тельца, которые также называют кальцификатами, кальциевыми конкрементами, мозговым песком, или *corpora arenacea*. Они имеют разную величину и различную

форму (чаще шаровидную) и на гистологических срезах эпифиза выглядят иногда как концентрические пластинчатые структуры, а иногда имеют неправильную форму. Благодаря высокому содержанию кальция псаммомные тельца хорошо выявляются при рентгенографии, магнитно-резонансном исследовании и компьютерной томографии, причем они наблюдаются в шишковидном теле у подавляющего большинства исследуемых: по данным разных авторов и, в зависимости от использованной диагностической техники, они встречаются у 70–95 % взрослых [14–16]. Функциональное значение и механизмы формирования псаммомных телец пока не определены, причем отсутствуют и рациональные подходы к изучению этого вопроса. Учитывая эти факторы неизученности кальциевых конкрементов, нами проведено исследование особенностей расположения кальцификатов в эпифизе человека и их возможной взаимосвязи с другими структурными элементами шишковидной железы. С этой целью на гистологических препаратах изучена встречаемость кальцификатов в паренхиме, соединительнотканых трабекулах и капсуле эпифиза и, с использованием соответствующих иммуногистохимических реакций, исследовано взаиморасположение кальцификатов с астроглиальными клетками и их отростками, микроглиоцитами, тучными клетками, а также кровеносными сосудами и нервными волокнами в эпифизе человека.

Материал и методы

Исследовали образцы эпифиза человека обоих полов возрастом от 16 до 68 лет ($n = 12$), причина смерти которых не была связана с психическими или эндокринными заболеваниями. Материал получен из архива Отдела общей и

частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». На его архивацию и проведение исследования получены положительные заключения локального этического комитета ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (№ 58-9/1-684 от 11.12.2009 и № 2/22 от 06.04.2022). Образцы эпифиза человека фиксировали в смеси этанола и формалина или цинка, этанола и формалина и заливали в парафин по общепринятой методике. Изготавливали гистологические срезы толщиной 7 мкм с использованием ротационного микротомы Microm HM 325 (Thermo Fisher Scientific, США) и наклеивали их на предметные стекла с адгезивным покрытием HistoBond+M (Paul Marienfeld GmbH & Co, Германия).

Срезы эпифиза человека исследовали с применением как классических гистологических окрасок, так и метода одномаркерной иммуногистохимии. Ткань эпифиза анализировали с использованием водного раствора анилинового синего (Биовитрум, Россия) и 0,5%-го водного раствора ядерного прочного красного (Nuclear Fast Red, Sigma-Aldrich, США). С помощью методов иммуногистохимии в эпифизе выявляли катехоламинергические нервные волокна, астроциты, микроглию, тучные клетки, кровеносные сосуды. Информация об использованных в работе первичных антителах представлена в табл. 1.

В качестве вторичных реагентов для выявления мышинных антител использовали Mach 2 Mouse HRP Polymer (Biocare Medical, США), для выявления кроличьих антител – Reveal Polyvalent HRP DAB Detection System (Spring Bioscience). Также применяли двухвалентные вторичные реагенты, которые обнаруживают как мышинные, так и кроличьи первичные антитела: Mach 2 Universal HRP Polymer (Biocare Medical) и Mouse and

Таблица 1. Характеристика использованных в работе первичных антител

Table 1. Characteristics of the primary antibodies used in the study

Выявляемый антиген	Характеристика антител	Производитель	Выявляемая структура
Тирозингидроксилаза	Кроличьи поликлональные	Abcam, Великобритания	Катехоламинергические структуры
Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)		Agilent, США	GFAP-позитивные астроциты
Виментин	Мышиные моноклональные (клон SP-20)	Spring Bioscience, США	Виментин-позитивные астроциты, кровеносные сосуды
Iba-1	Кроличьи моноклональные (клон JM36-62)	HUABIO, Китай	Микроглия, макрофаги
TMEM119	Кроличьи поликлональные	Abcam	Микроглия
Триптаза тучных клеток человека	Мышиные моноклональные (клон AA1)	BioGenex, США	Тучные клетки
Фактор фон Виллебранда	Кроличьи поликлональные	Agilent	Кровеносные сосуды

Rabbit Specific HRP/DAB (ABC) Detection IHC kit (Abcam). Препараты подкрашивали квасцовым гематоксилином, водным раствором альцианового синего (BioVitrum, Россия) или 0,1%-м водным раствором астрового синего (Merck, США). Препараты анализировали с помощью микроскопа Leica DM750 (ФРГ), оснащенного фотокамерой ICC50 (Leica). Применяли программу обработки изображений LAS EZ (Leica). Размеры кальцификатов анализировали с помощью программы Fiji (<https://imagej.net/software/fiji/>) [17].

Результаты

Псаммомные тельца хорошо выявлялись на гистологических препаратах эпифиза человека после проведения иммуногистохимических реакций с последующей подкраской квасцовым гематоксилином, альциановым синим или астровым синим. Кальцификаты небольшого размера выглядели как округлые слоистые образования, а крупные, вследствие отсутствия этапа декальцинации при пробоподготовке материала, часто были подвержены повреждению на этапе микротомирования парафиновых блоков (их центральная или краевая часть может отсутствовать на препарате). Тем не менее псаммомные тельца имеют четко выраженные границы с прилегающей тканью (рисунок), что позволяет проанализировать их локализацию и взаимное расположение с клеточными элементами эпифиза.

Кальцификаты обнаружены во всех исследованных образцах шишковидной железы человека, что позволяет классифицировать их по локализации, размерам и степени кластеризации. Кальцификаты – это внеклеточные структуры, которые, как правило, располагались в центральной части железы, реже – на периферии. В большинстве случаев они локализовались в паренхиме долек среди пинеалоцитов (см. рисунок, б–д, ж–з), значительно реже – в соединительнотканых трабекулах (см. рисунок, е). Крайне редко конкременты были обнаружены в капсуле эпифиза (см. рисунок, а). Размеры кальцификатов могут варьировать в широких пределах. В эпифизе мозга человека они могут выглядеть как большое скопление мелких гранул («мозговой песок») (см. рисунок, в, головка стрелки). Мелкие кальцификаты имеют размеры от 5 до 20 мкм (см. рисунок, в, з), средние – 20–150 мкм (см. рисунок, а, в, ж), крупные – свыше 150 мкм (см. рисунок, б, г, д). Псаммомные тельца могут встречаться по одиночке (см. рисунок, б, з), располагаться небольшими группами из 2–3 кальцификатов (см. рисунок, б, г, д, ж), образовывать скопления из нескольких отдельных мелких или крупных кон-

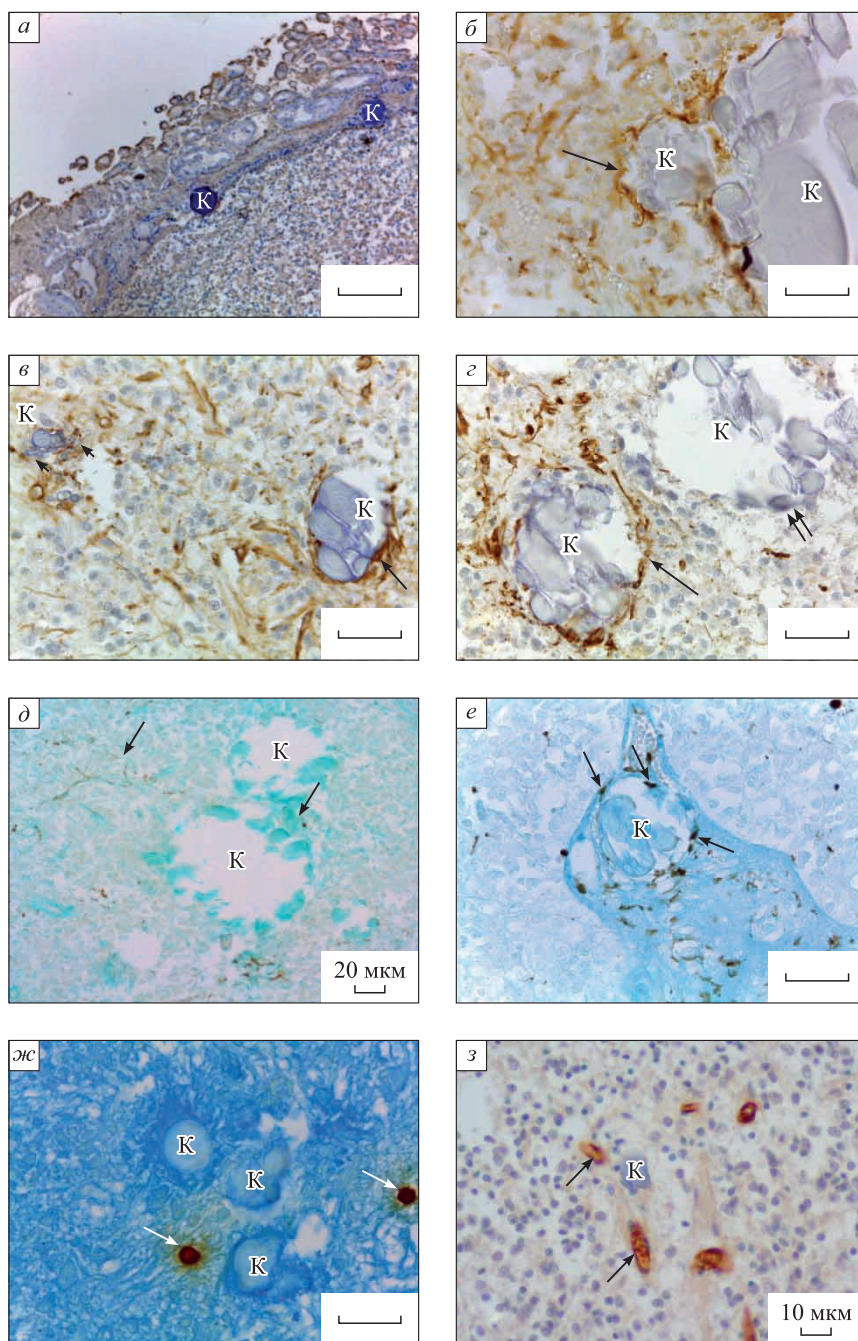
крементов либо формировать большие конгломераты из кальцификатов разных размеров.

Анализ взаимного расположения псаммомных телец и клеточных элементов шишковидной железы показал, что кальциевые конкременты в большинстве случаев окружены отростками астроцитоподобных клеток. Важно отметить, что GFAP-иммунореактивные астроцитоподобные клетки формировали изолирующую прослойку из своих отростков вокруг кальцификатов во всех исследованных случаях (см. рисунок, б), тогда как клетки, иммунопозитивные на виментин, который характерен для отдельной популяции астроглиальных клеток, формируют и окружают только часть кальцификатов (см. рисунок, в, г).

При исследовании микроглии в эпифизе человека установлено, что лишь отдельные Iba-1- или TMEM119-иммунореактивные клетки микроглии примыкают к псаммомным тельцам, вне зависимости от локализации или размеров самих кальцификатов (см. рисунок, е). Наблюдавшиеся микроглиальные клетки были как с короткими и толстыми отростками, так и рамифицированные (с многочисленными, хорошо развитыми отростками), что является морфологическим признаком активированной и покоящейся микроглии соответственно. Тучные клетки, которые локализуются в соединительнотканых трабекулах, в отдельных случаях были выявлены вблизи псаммомных телец (см. рисунок, ж). Однако такая ко-локализация была нерегулярной и встречалась редко. Среди обнаруженных тучных клеток редко встречались дегранулирующие мастоциты, что было бы свидетельством их активации.

Тонкие тирозингидроксилаза-иммунореактивные нервные проводники выявлялись в эпифизе человека как в трабекулах, так и в паренхиме среди пинеалоцитов (см. рисунок, д). Они редко были видны в плоскости среза на большом протяжении, по-видимому, вследствие сильной извилистости и разной направленности, и распределялись неравномерно: в одних зонах эпифиза встречались достаточно часто, в других – в значительно меньшем количестве. Изредка тирозингидроксилаза-иммунореактивные волокна наблюдались неподалеку от кальцификатов, но чаще были локализованы вдали от них. Не отмечено приуроченности расположения кальцификатов к кровеносным сосудам, они встречались вблизи них спорадически (см. рисунок, з).

Мы обратили внимание на встречаемость кальцификатов в зависимости от возраста, для чего поделили образцы на три возрастные группы (табл. 2). Следует подчеркнуть, что разброс количества кальциевых конкрементов был очень большим даже у лиц одной возрастной группы.



Кальцификаты и клеточные элементы шишковидной железы человека. Иммуногистохимическая реакция на GFAP (а, б), виментин (в, г), тирозингидроксилазу (д), Iba-1 (е), триптазу тучных клеток (жс), фактор фон Виллебранда (з). К – кальцификат; стрелка указывает на отростки астроцитоподобных клеток (б, в, г), нервные волокна (д), микроглию (е), тучные клетки (жс), кровеносные сосуды (з). Головка стрелки (в) указывает на скопление мелких отдельных гранул («мозговой песок»); двойная стрелка (г) – отсутствие вокруг кальцификата изолирующей прослойки из виментин-иммунореактивных волокон. Подкраска ядер квасцовым гематоксилином (а–г, з), альциановым синим (д, е), астровым синим (жс)

Calcifications and cellular elements of the human pineal gland. Immunohistochemical reaction for glial fibrillary acidic protein (а, б), vimentin (в, г), tyrosine hydroxylase (д), Iba-1 (е), mast cell tryptase (жс), von Willebrand factor (з). К – calcification; arrow points to processes of astrocyte-like cells (б, в, г), nerve fibers (д), microglia (е), mast cells (жс), or blood vessels (з). Arrowhead (в) points to accumulation of small individual granules («brain sand»); double arrow (г) – absence of insulating layer of vimentin-immunoreactive fibers around calcification. Nuclei are stained with alum hematoxylin (а–г, з), Alcian blue (д, е), or Astra blue (жс)

Таблица 2. Характеристика использованных в исследовании образцов эпифиза человека**Table 2.** Characteristics of human epiphysis samples used in the study

Возрастная группа	Возраст	Пол
16–20 лет	16	Мужской
	17	»
	19	»
	20	»
30–47 лет	30	»
	35	»
	41	»
	47	»
60 лет и старше	60	»
	61	»
	61	Женский
	68	Мужской

Тем не менее можно было заметить определенную тенденцию. В молодом возрасте (16–20 лет) обычно встречались единичные мелкие кальцификаты. У лиц среднего возраста (30–47 лет) конкременты наблюдались заметно чаще и преимущественно были мелкими и средних размеров. В возрасте старше 60 лет отмечалось большое количество кальцификатов разных размеров. Еще раз отметим, что данная тенденция основана на наблюдениях малого числа образцов, а потому носит предварительный характер.

Обсуждение

Представленные результаты свидетельствуют о высокой частоте встречаемости псаммомных телец в эпифизе взрослых людей: они выявлены во всех 7 исследованных образцах, что согласуется с данными других авторов [18]. Следует заметить, что гистологическое исследование аутопсийного материала, как правило, дает более высокий результат встречаемости кальциевых конкрементов в эпифизе – равный или близкий к 100 % [18], тогда как изучение кальциевых конкреций с помощью рентгеновского излучения, компьютерной томографии или ядерно-магнитного резонанса дает заметно меньшие цифры, в некоторых случаях порядка 40–70 % [15, 19–25].

Как показали наши наблюдения, псаммомные тельца значительно варьируют по своим размерам, форме и количеству в каждом отдельно взятом образце эпифиза. В ряде исследований [16, 20, 22–25] продемонстрирован рост количества и размеров пинеальных конкрементов с возрастом с применением методов компьютерной томографии и анализа достаточно большой выборки

людей – 133 пациента возрастом 16–50 лет [20], 167 пациентов (возраст 0 – ≥70 лет) [22], 132 пациента (возраст 0–89 лет) [23], 1000 пациентов (возраст 1–96 лет) [24] и 1011 пациентов (возраст 0–93 года) [25]. Наши данные, несмотря на незначительную выборку, согласуются с литературными данными о связи возраста с образованием кальцификатов в эпифизе человека.

Основной задачей настоящего исследования было изучение особенностей внутриорганной локализации псаммомных телец в эпифизе человека. Как показали наши наблюдения, псаммомные тельца значительно варьируют по своим размерам, форме и количеству в каждом отдельно взятом образце эпифиза. Но во всех случаях они преимущественно локализованы в центральных отделах шишковидного тела среди пинеалоцитов, реже встречались в соединительнотканых трабекулах и еще реже (единичные кальцификаты) – в соединительнотканной оболочке эпифиза. Данные литературы расходятся по этому вопросу. В одних сообщениях говорится о распределении псаммомных телец, сходном с наблюдаемым нами [26, 27], но имеются сообщения и о противоположном характере локализации кальциевых конкреций – преимущественно по периферии и даже в соединительнотканной капсуле эпифиза [28]. Во многих исследованиях просто сообщается о наличии псаммомных телец как в центральной зоне, так и на периферии эпифиза человека [9, 29]. Наши наблюдения свидетельствуют о преобладающей локализации псаммомных телец в центральных частях эпифиза, в паренхиме среди пинеалоцитов. Это имеет существенное значение: учитывая, что подавляющее большинство кровеносных сосудов эпифиза человека находится в трабекулах [1, 2], преимущественное расположение кальциевых конкрементов в паренхиме, вне трабекул указывает на отсутствие приуроченности их локализации к кровеносным сосудам и, соответственно, делает маловероятным предположение об образовании и росте псаммомных телец в какой-либо связи с кровеносными сосудами. В то же время преимущественное расположение кальцификатов среди пинеалоцитов, продуцирующих мелатонин, свидетельствует о возможной функциональной связи конкрементов и пинеалоцитов, которая может выражаться как в том, что пинеалоциты имеют отношение к образованию кальцификатов, так и в том, что сформировавшиеся кальцификаты могут оказывать влияние на продуцирование гормона пинеалоцитами.

В настоящем исследовании впервые представлены данные о наличии в эпифизе человека тирозингидроксилаза-иммунореактивных (т.е. катехоламинергических) нервных проводников. Ра-

нее в эпифизе описаны катехоламинергические и пептидергические нервные волокна только у экспериментальных животных [30, 31]. Полученные нами результаты свидетельствуют, что распределение тирозингидроксилаза-иммунореактивных нервных волокон в эпифизе человека в основном соответствует таковому у других млекопитающих. Применительно к цели нашей работы, полученные данные позволяют говорить об отсутствии ко-локализации катехоламинергических нервных волокон и псаммомных телец, что свидетельствует против возможной функциональной взаимосвязи этих структурных элементов.

В ходе данного исследования установлено, что большинство псаммомных телец в эпифизе человека окружены плотным слоем астроцитарных отростков. Такая «глиальная упаковка» кальциевых конкрементов эпифиза отмечалась и другими авторами, причем не только у человека [8, 29, 32], но и у некоторых животных [33, 34]. Ранее нами обнаружено в эпифизе человека два цитохимически различающихся типа астроцитоподобных глиоцитов: содержащие глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и содержащие виментин [1, 7]. В данной работе определено, что кальцификаты окружены, в первую очередь, отростками GFAP-иммунореактивных астроцитов и в меньшей мере – виментин-иммунореактивных. Эти наблюдения свидетельствуют о вероятной функциональной взаимосвязи псаммомных телец и астроглиальных (в первую очередь GFAP-иммунореактивных) клеток в эпифизе. Это могут быть, с учетом установленных функций астроцитов в головном мозге [35], функция изоляции конкрементов с возможной последующей эвакуацией или без нее, либо функция поддержания морфологической и функциональной целостности кальциевых конкреций, либо функция транспортировки каких-то элементов (например, кальцийсодержащих молекул) на другие структуры эпифиза (например, пинеалоциты), либо несколько из указанных или каких-то иных функций одновременно. Хотя значение ко-локализации псаммомных телец и астроглиоцитов еще предстоит выяснить, полученные нами данные свидетельствуют в пользу их функционального взаимодействия, независимо от того, какую именно функцию выполняют кальцификаты в эпифизе.

Не обнаружено какой-либо взаимосвязи в расположении псаммомных телец и микроглиальных клеток: как Iba-1-, так TMEM119-иммунореактивные клетки микроглии иногда встречались вблизи кальцификатов, но чаще наблюдались около кровеносных сосудов в трабекулах, где редко встречались кальциевые конкременты. Таковую же картину мы наблюдали в

предыдущем исследовании [10]. Кроме того, следует отметить, что во всех образцах эпифиза не обнаружено заметного количества активированной микроглии, что указывает на отсутствие воспаления в органе. Полученные результаты позволяют заключить, что, во-первых, нет оснований предполагать участие микроглиоцитов в образовании и росте псаммомных телец, и, во-вторых, псаммомные тельца не вызывают воспаления в эпифизе. Это важный факт, который свидетельствует о том, что псаммомные тельца в эпифизе являются не инородным, инфламмогенным телом, а закономерным продуктом функциональной активности шишковидной железы. Этот вывод находит свое подтверждение и в полученных данных о взаимном расположении кальцификатов и тучных клеток, которые, как и клетки микроглии, регулируют воспалительные процессы. Триптаза-иммунореактивные тучные клетки мы наблюдали во всех исследованных образцах, преимущественно в трабекулах около сосудов, тогда как псаммомные тельца, как уже упоминалось, располагаются преимущественно в паренхиме эпифиза, среди пинеалоцитов. Иногда тучные клетки встречались поблизости от псаммомных телец, однако такая их ко-локализация носила не постоянный, а случайный характер.

В этом наши наблюдения не совпадают с результатами S. Maslinski et al. [12], сообщавших, что кальциевые конкременты в эпифизе человека окружены мастоцитами, это позволило им предполагать участие мастоцитов в образовании псаммомных телец. Указанные авторы выявляли тучные клетки с помощью иммуногистохимической реакции на триптазу, так же как и в нашем исследовании, однако на представленных ими микрофотографиях в пинеальной паренхиме наблюдается явный переизбыток иммунной реакции на триптазу, которая окружает сплошным кольцом псаммомные тельца. Авторы называют такие наблюдения окрашенным «ореолом внеклеточной триптазы» вокруг кальцификатов, однако более вероятно, что они связаны с неспецифической иммуногистохимической реакцией. На наших препаратах отсутствовала подобная размытая по ткани неспецифическая иммуногистохимическая окраска на триптазу, которая выявлялась строго в цитоплазме или, в случае дегрануляции, непосредственно вблизи тучной клетки. Полученные нами результаты согласуются как с нашими предыдущими наблюдениями [6], так и с данными других авторов [13], которые также наблюдали тучные клетки преимущественно вокруг кровеносных сосудов в септах эпифиза человека, при отсутствии регулярной связи с кальциевыми конкрементами. Вследствие этого можно утверждать

дать, что предполагать участие мастоцитов в образовании псаммомных телец в эпифизе человека нет оснований.

Заключение

Результаты настоящего морфологического исследования, полученные в соответствии с поставленной целью, можно суммировать следующим образом. Псаммомные тельца являются обычным, если не обязательным компонентом шишковидной железы человека. Они располагаются главным образом в центральной части эпифиза, в дольках среди пинеалоцитов и значительно реже – в соединительнотканых трабекулах или капсуле. Преимущественная локализация псаммомных телец в дольках среди пинеалоцитов свидетельствует как в пользу возможного участия последних в генезе кальциевых конкрементов, так и в пользу возможного обратного влияния псаммомных телец на гормон-синтезирующую функцию пинеалоцитов. Псаммомные тельца плотно оплетены отростками астроцитоподобных клеток, большинство из которых содержат GFAP и значительно реже – виментин. Обязательное окружение кальциевых конкрементов отростками астроцитоподобных клеток указывает на вероятное участие этих клеток как в образовании псаммомных телец, так и в выполнении ими какой-либо функции в эпифизе человека.

Не обнаружено взаимосвязи между расположением кальциевых конкрементов и кровеносными сосудами, тирозингидроксилаза-иммунореактивными нервными волокнами, микроглиоцитами или тучными клетками, что делает маловероятным участие указанных структур в образовании кальцификатов. В эпифизе человека выявлено мало активированных микроглиоцитов и деградирующих мастоцитов. Наряду с отсутствием постоянной локальной ассоциации псаммомных телец с микроглией и тучными клетками это свидетельствует о том, что псаммомные тельца не вызывают воспалительной реакции в эпифизе человека. Полученные данные о тесной взаимосвязи кальциевых конкрементов с астроглиальными клетками и, возможно, пинеалоцитами, дают основания предполагать участие преимущественно паренхиматозных, а не стромальных элементов в образовании кальциевых конкрементов, и указывают на то, что дальнейшие исследования структурного и функционального взаимодействия кальциевых конкрементов именно с астроглиальными клетками и пинеалоцитами наиболее перспективны для выяснения механизмов образования псаммомных телец и понимания их функциональной значимости в шишковидном теле.

Список литературы / References

1. Суфиева Д.А., Федорова Е.А., Яковлев В.С., Григорьев И.П. Иммуногистохимическое исследование сосудов эпифиза человека. *Мед. акад. ж.* 2023;23(2):109–118. doi: 10.17816/MAJ352563
2. Sufieva D.A., Fedorova E.A., Yakovlev V.S., Grigorev I.P. Immunohistochemical study of human pineal vessels. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal = Medical Academic Journal*. 2023;23(2):109–118. [In Russian]. doi: 10.17816/MAJ352563
3. Duvernoy H.M., Parratte B., Tatu L., Vuillier F. The human pineal gland: relationships with surrounding structures and blood supply. *Neurol. Res.* 2000;22(8):747–790. doi: 10.1080/01616412.2000.11740753
4. Møller M., Baeres F.M. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res.* 2002;309(1):139–150. doi: 10.1007/s00441-002-0580-5
5. Coon S.L., Fu C., Hartley S.W., Holtzclaw L., Mays J.C., Kelly M.C., Kelley M.W., Mullikin J.C., Rath M.F., Savastano L.E., Klein D.C. Single cell sequencing of the pineal gland: the next chapter. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:590. doi: 10.3389/fendo.2019.00590
6. Stehle J.H., Saade A., Rawashdeh O., Ackermann K., Jilg A., Sebesteny T., Maronde E. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. *J. Pineal Res.* 2011;51(1):17–43. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00856.x
7. Григорьев И.П., Федорова Е.А., Суфиева Д.А., Коржевский Д.Э. Иммуногистохимическое исследование клеточной организации эпифиза человека. *Морфология*. 2020;158(4-5):19–26. doi: 10.34922/AE.2020.158.4.003
8. Grigorev I.P., Fedorova E.A., Sufieva D.A., Korzhetskii D.E. Immunohistochemical studies of cell organization in the human epiphysis. *Morfologiya = Morphology*. 2021;51(4):546–552. [In Russian]. doi: 10.34922/AE.2020.158.4.003
9. Суфиева Д.А., Федорова Е.А., Яковлев В.С., Коржевский Д.Э., Григорьев И.П. GFAP- и виментин-иммунопозитивные структуры эпифиза человека. *Цитология*. 2023;65(2): 191–199. doi: 10.31857/S0041377123020104
10. Sufieva D.A., Fedorova E.A., Yakovlev V.S., Korzhetskii D.E., Grigorev I.P. GFAP- and vimentin-immunopositive structures in human pineal gland. *Cell and Tissue Biology*. 2023;17(4):406–413. doi: 10.1134/S1990519X23040120
11. Alcolado J.C., Moore I.E., Weller R.O. Calcification in the human choroid plexus, meningiomas and pineal gland. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1986;12(3):235–250. doi: 10.1111/j.1365-2990.1986.tb00137.x
12. Bukreeva I., Junemann O., Cedola A., Brun F., Longo E., Tromba G., Wilde F., Chukalina M.V., Kri-

- vonosov Y.S., Dyachkova I.G., ... Asadchikov V.E. Micromorphology of pineal gland calcification in age-related neurodegenerative diseases. *Med. Phys.* 2023;50(3):1601–1613. doi: 10.1002/mp.16080
10. Суфиева Д.А., Федорова Е.А., Яковлев В.С., Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Микроглия и макрофаги в шишковидной железе человека. *Рос. мед. ж.* 2024;30(5):442–450. doi: 10.17816/med-jrf634587
- Sufieva D., Fedorova E.A., Yakovlev V.S., Grigorev I.P., Korzhevskii D.E. Microglia and macrophages in human pineal gland. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation.* 2024;30(5):442–450. [In Russian].
11. Федорова Е.А., Суфиева Д.А., Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Тучные клетки эпифиза человека. *Успехи геронтол.* 2018;31(4):484–489.
- Fedorova E.A., Sufieva D.A., Grigorev I.P., Korzhevskii D.E. Mast cells of the human pineal gland. *Advances in Gerontology.* 2019;9(1):62–66. doi: 10.1134/S2079057019010053
12. Maslinska D., Laure-Kamionowska M., Derogowski K., Maslinski S. Association of mast cells with calcification in the human pineal gland. *Folia Neuro-pathol.* 2010;48(4):276–282.
13. Pollice L., Colonna M., Losacco T., Barbera V. Histological changes of the human pineal gland with regard to age variations and with particular reference to mast cell component behaviour. *Ric. Clin. Lab.* 1974;4(1-4):892–913. doi: 10.1007/BF03055088
14. Bhatt B.P. Evaluation of intracranial physiological calcifications in computed tomography. *Radiography Open.* 2023;9(1):50–59. doi: 10.7577/radopen.5205
15. Daghighi M.H., Rezaei V., Zarritan S., Pourfathi H. Intracranial physiological calcifications in adults on computed tomography in Tabriz, Iran. *Folia Morph. (Warsz).* 2007;66(2):115–119.
16. Jotania B.M., Patel S.V., Patel S.M., Patel P., Patel S.M., Singhal R. Study of age related calcifications in pineal gland, choroid plexus and falx cerebri based on cranio-cerebral computed tomograms. *Int. J. Res. Med.* 2014;3(3):1–7.
17. Schindelin J., Arganda-Carreras I., Frise E., Kaynig V., Longair M., Pietzsch T., Preibisch S., Rueden C., Saalfeld S., Schmid B., ... Cardona A. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat. Methods.* 2012;9(7):676–682. doi: 10.1038/nmeth.2019
18. Wurtman R.J., Axelrod J., Barchas J.D. Age and enzyme activity in the human pineal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1964;24:299–301. doi: 10.1210/jcem-24-3-299
19. Süzen M., Dilaver E., Uckan S. Evaluation of prevalence and dimension of pineal gland calcification by cone-beam computed tomography (CBCT). *Cumhuriyet Dent. J.* 2022;25(3):258–262. doi: 10.7126/cumudj.1111722
20. Bersani G., Garavini A., Taddei I., Tanfani G., Nordio M., Pancheri P. Computed tomography study of pineal calcification in schizophrenia. *Eur. Psychiatry.* 1999;14(3):163–166. doi: 10.1016/S0924-9338(99)80735-4
21. Matsuoka T., Oya N., Imai A., Sun W., Kitabayashi Y., Akazawa K., Yamada K., Ikeda K., Matoba S., Narumoto J. Intracranial calcifications associated with factors related and unrelated to atherosclerosis in older people: A community dwelling cohort study. *Heliyon.* 2024;10(9):e30011. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e30011
22. Beker-Acay M., Turamanlar O., Horata E., Unlu E., Fidan N., Oruc S. Assessment of pineal gland volume and calcification in healthy subjects: Is it related to aging? *J. Belg. Soc. Radiol.* 2016;100(1):13. doi: 10.5334/jbr-btr.892
23. Uduma F.U., Fokam P., Okere P.C.N., Motah M. Incidence of physiological pineal gland and choroid plexus calcifications in craniocerebral computed tomograms in Douala, Cameroon. *Glob. J. Med. Res.* 2011;11:5–11.
24. Serindere M., Polat G. Intracranial physiological calcifications: A computed tomography study. *Imaging.* 2023;15(2):23–30. doi: 10.1556/1647.2023.00114
25. Kiraz M. The relationship with age and gender of intracranial physiological calcifications: a study from Corum, Turkey. *Ann. Med. Res.* 2021;28(9):1775–1780. doi: 10.5455/annalsmedres.2020.10.1022
26. Fan K.J. Pineal calcification among black patients. *J. Natl. Med. Assoc.* 1983;75(8):765–769.
27. Pal B., Ghosal A.K., Minj A.P., Ghosh R.K. Comparative histomorphological study of the pineal gland in human and fowl. *Al Ameen J. Med. Sci.* 2013;6(1):80–84.
28. Юнеман О.А. Морфологическая организация эпифиза и сосудистого сплетения III желудочка головного мозга человека. *Морфол. ведомости.* 2012;(3):97–100.
- Yuneman O.A. Morphological organization of pineal gland and third ventricle choroid plexus of human brain. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphological Newsletter.* 2012;(3):97–100. [In Russian].
29. Koshy S., Vettivel S.K. Varying appearances of calcification in human pineal gland: a light microscopic study. *J. Anat. Soc. India.* 2001;50(1):17–18.
30. Kado M., Yoshida A., Hira Y., Sakai Y., Matsushima S. Light and electron microscopic immunocytochemical study on the innervation of the pineal gland of the tree shrew (*Tupaia glis*), with special reference to peptidergic synaptic junctions with pinealocytes. *Brain Res.* 1999;842(2):359–375. doi: 10.1016/S0006-8993(99)01856-9
31. Nowicki M., Wojtkiewicz J., Seremak B., Sulik M., Ostaszewski J., Lewczuk B., Majewski M., Przybylska-Gornowicz B. Specific distribution pattern of nerve fibers containing catecholamine-synthesizing enzymes, neuropeptide Y (NPY) and C-terminal flank-

ing peptide of NPY (CPON) in the pineal gland of the chinchilla (*Chinchilla laniger*) – an immunohistochemical study. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2003;41(4):193–200.

32. Scharenberg, K., Liss, L. The histologic structure of the human pineal body. *Prog. Brain Res.* 1965;10:193–217. doi: 10.1016/s0079-6123(08)63452-4

33. Cozzi B. Cell types in the pineal gland of the horse: an ultrastructural and immunocytochemical

study. *Anat. Rec.* 1986;216(2):165–174. doi: 10.1002/ar.1092160208

34. Milin J. Stress-reactive response of the gerbil pineal gland: concretion genesis. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1998;110(3):237–251. doi: 10.1006/gcen.1998.7069

35. Butt A., Verkhatsky A. Neuroglia: realising their true potential. *Brain Neurosci. Adv.* 2018;2:2398212818817495. doi: 10.1177/2398212818817495

Информация об авторах:

Суфиева Дина Азатовна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0048-2981, e-mail: dinobrione@gmail.com

Федорова Елена Анатольевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0190-885X, e-mail: el-fedorova2014@ya.ru

Григорьев Игорь Павлович, к.б.н., ORCID: 0000-0002-3535-7638, e-mail: ipg-iem@yandex.ru

Коржевский Дмитрий Эдуардович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2456-8165, e-mail: dek2@yandex.ru

Information about the authors:

Dina A. Sufieva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0048-2981, e-mail: dinobrione@gmail.com

Elena A. Fedorova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0190-885X, e-mail: el-fedorova2014@ya.ru

Igor P. Grigorev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-3535-7638, e-mail: ipg-iem@yandex.ru

Dmitrii E. Korzhevskii, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2456-8165, e-mail: dek2@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.01.2025

После доработки 18.03.2025

Принята к публикации 06.06.2025

Received 29.01.2025

Revision received 18.03.2025

Accepted 06.06.2025