

УДК 618.19-006.363.03-033.2:616.24

КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕТАСТАЗИРУЮЩЕЙ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ: СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Должиков А.А., Мухина Т.С., Назорный А.В., Хижняков К.О.

Научно-образовательный центр прикладной иммуноморфологии и цитогенетики
Белгородского государственного национального исследовательского университета, Белгород
Белгородское патологоанатомическое бюро, Белгород
E-mail: ihcdaa@mail.ru

Доброкачественная метастазирующая лейомиома является клиничко-патологическим состоянием, характеризующимся наличием гистологически доброкачественных гладкомышечных опухолевых депозитов в легких, брюшной полости или лимфатических узлах, которые расцениваются как происходящие из доброкачественных лейомиом матки. Цитогенетические данные в наибольшей степени доказывают моноклональность как маточных, так и легочных опухолей, и метастатический характер легочных опухолей. Гормональная зависимость данных опухолей подтверждается выявлением рецепторов эстрогенов и прогестерона и регрессией опухолей после антигормональной терапии. Описаны два случая данной редкой опухоли, морфологические и иммуногистохимические особенности, критерии диагностики. Приведен обзор случаев, описанных в литературе, данные о молекулярно-генетических особенностях, важных для дифференциальной диагностики с лейомиосаркомами и их метастазами.

Ключевые слова: доброкачественная метастазирующая лейомиома, иммуноморфология, молекулярная генетика.

CLINICAL MORPHOLOGY AND MOLECULAR GENETICS OF BENIGN METASTASIZING LEIOMYOMA: PRACTICAL CASES AND LITERATURE REVIEW

Dolzhiikov A.A., Mukhina T.S., Nagorniy A.V., Khizhnyakov K.O.

Scientific-Educational Centre of Applied Immunomorphology and Cytogenetics
of the Belgorod State National Research University, Belgorod
Regional Pathology Bureau, Belgorod

Benign metastasizing leiomyoma is a clinicopathologic condition which is characterized by histologically benign smooth muscle tumor deposits in the lungs, abdomen or lymph nodes that appear to be derived from a benign uterine leiomyoma. The findings of cytogenetic studies are most consistent with a monoclonal origin of both uterine and pulmonary tumors as well as the interpretation that the pulmonary tumors are metastatic. The hormone dependence of these tumors is confirmed by revealing estrogen and progesterone receptors in metastatic foci and by regressing tumors after antihormonal therapy. The cases of 2 patients with this rare tumor, morphological and immunohistochemical features, criteria of diagnosis are described. The cases described in the literature, the data about molecular genetic peculiarities, which are important in differential diagnostics with leiomyosarcomas and their metastases, are reviewed.

Keywords: benign metastasizing leiomyoma, immunomorphology, molecular genetics.

Доброкачественная метастазирующая лейомиома (ДМЛ) впервые описана в 1939 году Steiner [3, 10] как поражение легких множественными опухолевыми узлами из пролиферирующих гладкомышечных элементов без признаков злокачественности, развивающееся у женщин через различное время после гистерэктомии по поводу миом. При очевидной противоречивости термин укрепился в литературе на основании отсутствия в данных опухолях каких либо признаков злокачественности. ДМЛ чаще встречается у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возрастов, чаще с поражением легких, хотя описаны и другие локализации метастазов. Зарубежные публикации с 2000 года содержат описания менее 30 наблюдений ДМЛ, в основном единичных. В отечественной литературе опубликовано менее 10 случаев. Несмотря на относительную

редкость, данный необычный тип опухолевого процесса представляет большой интерес с практической точки зрения и во многих аспектах патологии опухолевого роста.

Приводим два собственных наблюдения ДМЛ за последние два года, которые были диагностированы на основании сравнительного исследования первичных миом матки, узлов в легких, а также иммуногистохимического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включает два случая ДМЛ у пациенток 42 и 60 лет, диагностированных по результатам патоморфологического исследования биопсий легких в отделении онкоморфологии ОГКУЗ особого типа «Белгородское патологоана-

томическое бюро». Использованы окраска гематоксилином и эозином, иммуногистохимические методы. Иммуногистохимическое исследование выполнено по стандартному протоколу с высокотемпературной демаскировкой антигенов в трис-ЭДТА буфере с pH=9,0. Использованы поли- и моноклональные антитела фирм «CellMarque» и «Epitomics» (USA; «Микротесты в биологии, медицине и ветеринарии») к гладкомышечному актину (клон 1A4), десмину (D33), CD34 (QVEnd/10), белкам премеланосом (HMB-45), цитокератинам широкого профиля (AE1/AE3), S-100 (4C4.9), белку Ki67 (SP6), рецепторам эстрогенов (SP1) и прогестерона (SP42), p53 (DO7), bcl-2 (124), кальдесмону (E-89), p16INK4a, митоз-ассоциированному белку фосфогистон H3 (PHH3). Широкая панель антител применена с целью дифференциальной диагностики с гистологически сходными опухолями и для получения дополнительных критериев биологического потенциала опухолей. Изучение микропрепаратов и фотопротоколирование выполнены с использованием микроскопа «Leica M4000B», оснащенного системой видеорегистрации микроскопических изображений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Случай 1. Пациентка 42 лет находилась в 2012 г. на обследовании в торакальном отделении Белгородского областного онкологического диспансера по поводу очаговых изменений в легких. При СКТ органов грудной полости на фоне неизмененного легочного рисунка диагностированы множественные округлые, гомогенные, мягкотканой плотности образования диаметром от 5 до 15 мм, локализованные в S2, S6, S9 правого легкого, в S1, S2, S6 левого легкого. Изменений лимфоузлов не выявлено. Через 2 месяца картина без динамики. Предположительный клинический диагноз – множественные метастазы в легких из невыявленного первичного очага. Выполнена видеоторакоскопическая краевая резекция верхней доли правого легкого с опухолевым узлом. Из анамнеза известно, что 11 лет назад была выполнена ампутация матки по поводу фибромиомы. При макроскопическом исследовании операционный материал был представлен двумя участками легкого, в одном из которых имелся гомогенный белесый мягкий узел диаметром 0,6 см. При патогистологическом исследовании узел имел типичное гладкомышечное строение из четко организованных переплетающихся пучков однотипных миоцитов, без атипии и без митотической активности, соответствовал клеточной лейомиоме. При иммуногистохимическом исследовании подтвер-

ждена гладкомышечная природа образования, выявлена выраженная экспрессия рецепторов прогестерона во всех опухолевых клетках при отрицательной реакции на рецепторы эстрогенов. Ретроспективно пересмотреть материал лейомиомы матки, удаленной в лечебном учреждении другого города 11 лет назад, не удалось. Однако анамнестические, клинические и патоморфологические данные полностью соответствуют критериям диагноза ДМЛ, который был поставлен в данном случае. Пациентка направлена на дальнейшее лечение для решения вопроса о проведении гормональной и/или химиотерапии.

Случай 2. Пациентка 60 лет находилась в начале 2013 года на лечении в том же отделении областного онкологического диспансера, куда была направлена из противотуберкулезного диспансера по поводу очаговых образований правого легкого. Выявлены два узла с периферической локализацией в S2 – узел диаметром 4 см на глубине 2 см, и в S10 – субплевральный узел диаметром 0,5 см. Выполнена резекция верхней доли правого легкого с наибольшим узлом. При морфологическом исследовании выявлена структура узла, соответствующая клеточной (пролиферирующей) лейомиоме. В отличие от предыдущего случая превалировала эпителиоидноклеточная морфология опухолевых клеток (рис. 1). При иммуногистохимическом исследовании выявлена равномерная яркая экспрессия гладкомышечного актина, десмина, очаговая экспрессия кальдесмона. Все опухолевые клетки с равномерной умеренной цитоплазматической реакцией на bcl-2 при преимущественно слабой/умеренной реакции на p53 в более чем 50% клеток. Индекс Ki67 около 20%, однако гистологически и по реакции на фосфогистон H3 митотическая активность менее 5 клеток на 10 полей зрения (x400). Реакция на белок p16INK4a была слабой и наблюдалась в менее чем 30% клеток. Не выявлено значимого полиморфизма, атипии и некрозов опухоли. Все клетки со средним уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов, высоким уровнем рецепторов прогестерона (рис. 2). Из анамнеза выяснено, что 8 лет назад (в 2005 г.) пациентке была выполнена экстирпация матки с придатками по поводу миомы матки больших размеров. Морфологически первичная опухоль соответствовала клеточной лейомиоме. Также поставлен диагноз ДМЛ, после чего пациентка направлена на последующее консервативное лечение.

В обоих случаях вокруг опухолевых узлов не наблюдалось отграничивающих реакций в виде воспаления или формирования фиброзной капсулы, опухолевые элементы непосредственно прилежали к стенкам окружающих альвеол, в толще

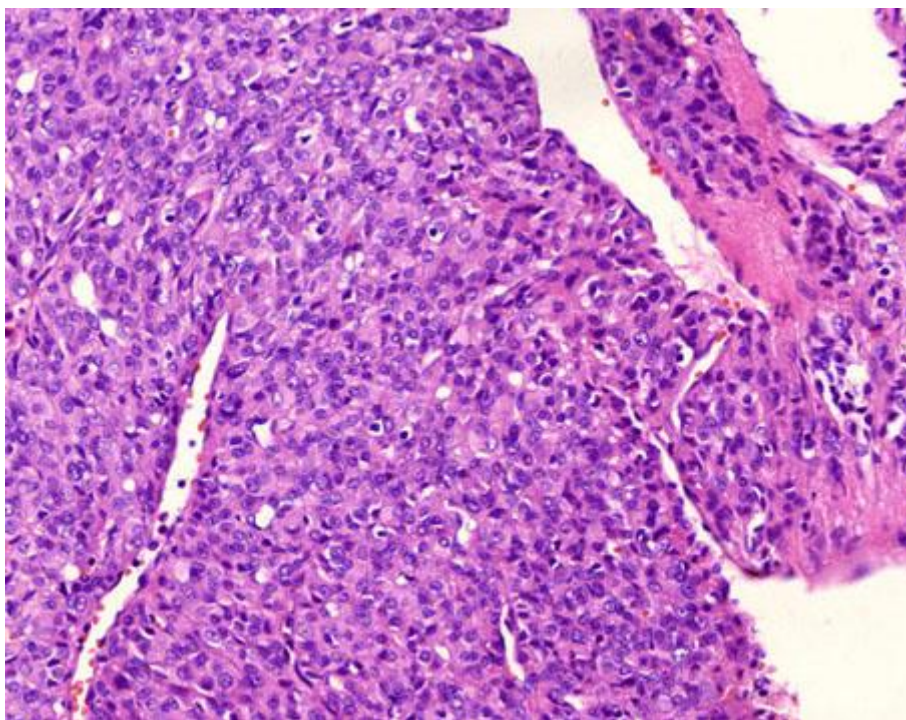


Рис. 1. Общая структура опухолевого узла (случай 2): преимущественно эпителиоидноклеточное строение, значимая атипия и митотическая активность не определяются, прилежащая легочная ткань без реактивных изменений. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. x400.

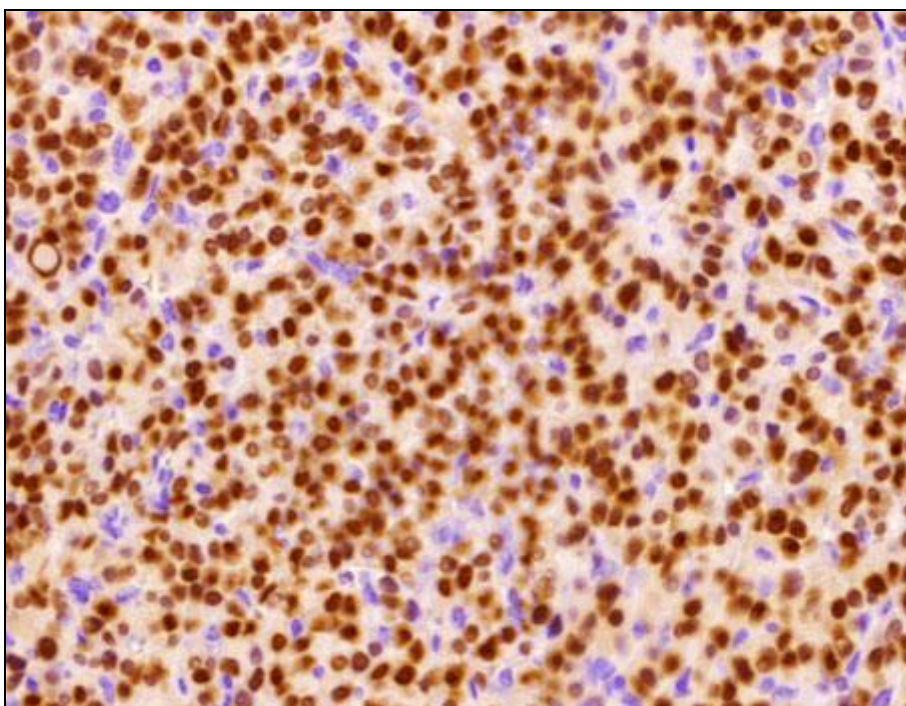


Рис. 2. Интенсивная равномерная ядерная экспрессия рецепторов прогестерона во всех опухолевых клетках (случай 2). Иммуногистохимическая реакция. Микрофото. x 600.

крупного узла (случай 2) располагались мелкие бронхиолярные структуры.

Клинико-морфологические и иммунофенотипические характеристики опухолевых узлов в легких в обоих случаях полностью соответствовали диагнозу ДМЛ. Помимо стандартных критериев, используемых при дифференциальной диа-

гностике между доброкачественными гладкомышечными образованиями и лейомиосаркомой (некрозы, митотическая активность, клеточная атипия), значение имеют и иммунофенотипические особенности: экспрессия белков – регуляторов клеточного цикла и апоптоза, маркеров пролиферации и рецепторов стероидных гормонов.

Нами выявлена значимая экспрессия bcl-2 и p53, что по данным других авторов [11] характерно для доброкачественных гладкомышечных образований в отличие от лейомиосарком. Высокий уровень рецепторов эстрогенов и прогестерона также характерен для доброкачественных опухолей. Данные литературы и результаты ранее проведенных нами исследований [2] свидетельствуют о диагностической значимости оценки уровня белка p16INK4a. В типичных лейомиомах реакция практически всегда отрицательная, для лейомиосарком характерна диффузная позитивная реакция. Гладкомышечные опухоли неопределенного потенциала отличаются изменчивым и гетерогенным типом реакции на p16INK4a. С учетом большого размера, эпителиоидной морфологии опухолевых клеток и наличия очаговой экспрессии p16INK4a опухоль во втором описанном нами случае, вероятнее, имеет неопределенный потенциал злокачественности, что было отмечено в диагнозе.

Литературные описания ДМЛ, как уже указано, немногочисленны. Наибольшее число случаев (10) в одной публикации приведено Kauser K. et al. [11]. Авторами подробно проанализированы клинико-морфологические и иммунофенотипические особенности ДМЛ, диагностированных у пациенток после гистерэктомии спустя срок от 3 до 23-х лет. Наблюдения накоплены за 12 лет. Количество узлов в легких варьировало от 1 до 24, размер от 0,2 до 4,5 см. В период наблюдения от 6 до 101 месяца только одна пациентка погибла от дыхательных нарушений, связанных с расширенным хирургическим вмешательством. У данной пациентки имелось 9 узлов в легких с наибольшим диаметром до 4,5 см, кроме этого был рак молочной железы. Из значимых дифференциально-диагностических критериев авторы отмечают характерные для ДМЛ множественность поражения, высокие уровни рецепторов эстрогенов и прогестерона, значимую экспрессию bcl-2 и p53, низкий индекс Ki67 (не более 3%).

При морфологической доброкачественности ДМЛ могут давать неоднократные рецидивы в брюшной полости [8], сочетаться с внутривенным лейомиоматозом, в том числе с поражением нижней полой вены [9, 12]. Основным местом локализации метастатических узлов ДМЛ являются легкие [3, 11, 15]. Однако возможны другие локализации: различные отделы брюшной полости, лимфатические узлы и даже мышцы конечностей [1, 8, 11, 16]. Описаны сочетания ДМЛ с другими опухолями легких. В сообщении Naito M. et al. [13] приведен случай сочетания одиночного узла ДМЛ и рака левого легкого. Узел бронхолоальвеолярного рака диаметром 1,3 см локализовался в S10, узел ДМЛ диаметром 0,5 см был

расположен в S4. В анамнезе 13 лет назад была гистерэктомия. При иммуногистохимическом исследовании в узле ДМЛ выявлены высокие уровни рецепторов эстрогенов и прогестерона. Лечение было ограничено удалением опухолевых узлов с положительным результатом на протяжении четырех лет наблюдения.

В плане лечебной тактики обсуждается соотношение степени необходимой хирургической интервенции и консервативного лечения. При больших размерах узлов, которые могут дать осложнения за счет вторичных изменений, ряд авторов считают необходимым хирургическое удаление [12], хотя подчеркивается возможность выжидательно-наблюдательной тактики и ограничение консервативным лечением [10].

В отечественной литературе опубликовано всего четыре наблюдения ДМЛ, в трех из которых имелось поражение легких. Одно из первых наблюдений ДМЛ приведено в публикации 1999 года [5]. Авторы описывают ДМЛ у пациентки 41 года, диагностированную через 5 лет после экстирпации матки по поводу миомы. Поражение легких было представлено множественными узлами размерами от 1x1 см до 2x3 см, клинически проявлялось одышкой при быстрой ходьбе. Диагноз был верифицирован морфологически на материале биопсии, полученной при торакотомии и краевой резекции левого легкого с опухолевыми узлами, и при сопоставлении с морфологической картиной миомы матки, которая оказалась аналогичной узлам в легких. В существенно более поздней публикации [6] дано описание ДМЛ у пациентки 57 лет, у которой изменения в легких выявлены через 2,5 года после экстирпации матки с придатками по поводу быстро растущей миомы. Гистологически при ретроспективном пересмотре опухоли матки выявлена картина пролиферирующей лейомиомы. Поражение правого легкого было в виде трех узлов в I и IV сегментах. В последующем при операции диагностировано еще 3 метастатических очага, всего было удалено 6 узлов диаметром от 0,4 до 1,5 см. При патоморфологическом исследовании выявлена картина аналогичная первичной опухоли матки, что послужило основанием для постановки диагноза ДМЛ. В последней из публикаций [4] приведен случай ДМЛ у пациентки 45 лет, диагностированной через 2 года после экстирпации матки с придатками по поводу миомы. Особенностью случая было наличие у пациентки бронхиальной астмы, которая затрудняла диагностику по клинической картине. Множественные узловые поражения легких выявлены при мультиспиральной компьютерной томографии, максимальный размер узлов составил 2,6 см, а их преимущественной локализацией были субплевральные участки обоих легких. Диа-

гноз ДМЛ подтвержден по результатам трансторакальной биопсии. Описано поражение тазового лимфоузла [1], также верифицированное как ДМЛ с использованием молекулярно-генетического исследования, о чем речь пойдет ниже.

Помимо противоречивости понятия ДМЛ значение имеют объективные сложности диагностики высокодифференцированных лейомиосарком при низкой митотической активности. Обоснованно обсуждаются три гипотезы, потенциально объясняющие феномен ДМЛ: 1) метастазы высокодифференцированной лейомиосаркомы, не диагностированной при исследовании первичной опухоли; 2) тканевая эмболия сосудов легких структурами доброкачественной лейомиомы матки; 3) проявление системного лейомиоматоза вследствие гормональных нарушений [11]. Первая из указанных ситуаций определяет необходимость взятия множества кусочков для морфологического исследования, что при больших размерах образований может быть практически неосуществимым. Две другие гипотезы очевидно приводят к необходимости генетических исследований с определением опухолевой клональности очагов поражения, характерных генетических aberrаций.

Исследования, посвященные генетическим особенностям ДМЛ, немногочисленны, но существующие к настоящему времени результаты имеют большое значение для повышения точности дифференциальной диагностики пролиферирующих лейомиом и нередко трудно отличимых от них высокодифференцированных лейомиосарком. На материале трех случаев ДМЛ у пациенток в возрасте от 37 до 44 лет Patton K.T. et al [14] выполнили морфологическое, иммуногистохимическое исследования, анализ инактивации X-хромосомы и длины теломер. Авторами установлена моноклональность опухолевых клеток в маточных опухолях и метастатических узлах в легких. Укорочения теломер не обнаружено, на основании чего высказано мнение, что в отличие от злокачественных эпителиальных опухолей повышение активности теломераз и укорочение теломер не является критическим событием в развитии метастазов ДМЛ. В плане обсуждения указана противоречивость имеющихся в литературе данных относительно корреляции активности теломераз и длины теломер с биологическим потенциалом гладкомышечных новообразований.

Оригинальный подход к молекулярно-генетической дифференциальной диагностике предложен отечественными авторами [7]. При изучении потери гетерозиготности и микросателлитной нестабильности в хромосомных районах 10q22.1, 10q26.13, 10p13, 9p21.3, 3p14.3 установлено, что в 95% образцов лейомиосарком имелись

потеря гетерозиготности и/или микросателлитная нестабильность по крайней мере по одному из микросателлитных маркеров. Аллельные нарушения в изученных локусах имелись в 39-60% наблюдений. Установлена ассоциация молодого (до 40 лет) возраста пациенток с генетическими нарушениями в локусе D10S218. Используемые методы определения потери гетерозиготности и микросателлитной нестабильности оказались высоко чувствительными (95%) и специфичными (92%) для дифференциальной диагностики между пролиферирующими лейомиомами и лейомиосаркомами. Разработанный метод молекулярно-генетического тестирования по шести высокополиморфным микросателлитным маркерам D10S1146, D10S1213, D10S218, D10S24, D9S942, D3S1295 использован авторами при диагностике метастазирующих лейомиом [1]. В случае с метастазом лейомиомы в тазовый лимфатический узел не выявлено характерных для лейомиосарком генетических нарушений, что наряду с гистологическими и иммунофенотипическими признаками послужило основанием для постановки диагноза доброкачественной метастазирующей лейомиомы. На основании того, что у данных образований нет ни морфологических, ни генетических признаков злокачественности авторы считают термин «системный лейомиоматоз» более удачным, чем «доброкачественная метастазирующая лейомиома».

В целом феномен доброкачественной метастазирующей лейомиомы представляет несомненный интерес с позиций патологии опухолевого роста и требует генетических подходов для выяснения его природы и правомочности выделения как онкопатологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Ю.Ю., Данилова Н.В., Шикеева А.А., Кекеева Т.В., Завалишина Л.Э., Франк Г.А. Доброкачественная метастазирующая лейомиома тела матки // Архив патологии. – 2012. – Т. 74. – № 6. – С. 39-43.
2. Должиков А.А., Быков П.М., Нагорный А.В., Жернаков Е.В., Ладыгин К.В. Ингибитор циклин-зависимых киназ белок p16INK4a в гладкомышечных опухолях матки: диагностическое значение и молекулярно-генетические основы изменений экспрессии // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 2. – С. 125-127.
3. Кондриков Н.И. Патология матки. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
4. Ленишин А.В., Ильин А.В., Мальцева Т.А. Метастазирующая в легкие доброкачественная лейомиома матки у больной бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – Вып. 43. – С. 124-128.

5. Суханова Е.М., Черняев А.Л. Доброкачественная метастазирующая в легкие фибролейомиома матки // Пульмонология. – 1999. - № 3. – С. 90-92.
6. Франк Г.А., Пикин О.В., Ефремов Г.Д., Вурсол Д.А., Астахов Д.Н. Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки с поражением легких // Российский онкологический журнал. – 2010. - № 2. – С. 46-47.
7. Шикеева А.А., Кекеева Т.В., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Анализ потери гетерозиготности и микросателлитной нестабильности в дифференциальной диагностике лейомиосарком и пролиферирующих лейомиом матки // Архив патологии. – 2011. – Т. 73. - № 4. – С. 47-50.
8. Awonuga A.O., Rotas M., Imudia A.N., Choi C., Khulpateea N. Recurrent benign metastasizing leiomyoma after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy // Arch. Gynecol. Obstet. – 2008. – Vol. 278. – P. 373-376.
9. Bodner-Adler B., Bartl M., Wagner G. Intravenous leiomyomatosis of the uterus with pulmonary metastases or a case with benign metastasizing leiomyoma? // Anticancer Research. – 2009. – Vol. 29. – P. 495-496.
10. Hoetzenecker K., Ankersmit H.J., Aigner C., Lichtenauer M., Kreuzer S., Hacker S., Hoetzenecker W., Lang G., Klepetko W. Consequences of a wait-and-see strategy for benign metastasizing leiomyomatosis of the lung // Ann. Thoracic Surg. – 2009. – Vol. 87. – P. 613-614.
11. Kauser K., Zink S., Schneider T., Dienemann H., André S., Kaltner H., Schüring M.P., Zick Y., Gabius H.J. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: documentation of clinical, immunohistochemical and lectin-histochemical data on ten cases // Virchows Arch. – 2000. – Vol. 473. – P. 284-292.
12. Koh D.M., Burn P.R., King D.M. Benign metastasizing leiomyoma with intracranial leiomyomatosis // The Brit. J. of Radiol. – 2003. – Vol. 73. – P. 435-437.
13. Naito M., Kobayashi T., Yoshida M., Fujiwara K., Onishi M., Fujiwara A., Takagi T., Kobayashi H., Gabazza E.C., Takei Y., Taguchi O. Solitary pulmonary nodule of benign metastasizing leiomyoma associated with primary lung cancer: a case report // Journal of Medical Case Reports. – 2011. – 5:500.
14. Patton K., Cheng L., Papavero V., Blum M.G., Yel-dandi A.V., Adley B.P., Luan C., Diaz L.K., Hui P., Yang X.J. Benign metastasizing leiomyoma: clonality, telomere length and clinicopathologic analysis // Modern Pathol. – 2006. – Vol. 19. – P. 130-140.
15. Rege A.S., Snyder J.A., Scott W.J. Benign metastasizing leiomyoma: a rare cause of multiple pulmonary nodules // Ann. Thoracic Surg. – 2012. – Vol. 93. – P. 149-151.
16. Rivera J.A., Christopoulos S., Small D., Triforo M. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism // 2004. – Vol. 89 (7). – P. 3183-3188.
17. Tori M., Akamatsu H., Mizutani S., Yoshidome K., Oyama T., Ueshima S., Tsujimoto M., Nakahara M. Multiple benign metastasizing leiomyomas in the pelvic lymph nodes and biceps muscle: report of a case // Surg. Today. – 2008. – Vol. 38. – P. 432-435.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Настоящие правила основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (www.icmje.org).

Все публикации в журнале являются бесплатными.

1. В журнале «Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» печатаются ранее не опубликованные работы в области экспериментальной биологии и медицины, клинической медицины, общественного здоровья и фармации. Публикации могут быть представлены в виде оригинальных исследований, научно-методологических статей, обзоров литературы, дискуссионных статей, лекций, кратких сообщений, отчетов о конгрессах, съездах, симпозиумах и конференциях. Направляемые оригинальные работы должны давать полное представление о методах исследования, собранном материале и его статистической обработке (включая указание конкретных статистических критериев).

Не принимаются к печати статьи:

- выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследования;
- напечатанные ранее в других изданиях или отправленные для публикации.

Ставя подпись под статьей, автор тем самым:

- передает права на издание и переводы своей работы редакции (включая возможность направления в научно-информационные базы и пр.);
- гарантирует оригинальность статьи и соблюдение международных и российских правовых норм при экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях;
- несет полную ответственность за целостность данных и точность их анализа;
- дает согласие для передачи статьи третьим лицам на внешнее рецензирование и возможность публикации любой информации, полученной редакцией (в частности, адресов электронной почты);
- полностью принимает настоящие правила.

Организация, направляющая статью, наряду с авторами несет за нее ответственность.

Авторы, если это необходимо, должны обозначить возможные конфликты интересов, связанные с данной работой, а также потенциальные причины для их возникновения. Кроме того, в ряде случаев возможно указание лиц, кому, по мнению авторов, не стоит предлагать рецензировать рукопись с объяснением причин.

Также следует указывать все представления рукописи и предшествующие работы (если таковые были), которые могут быть расценены как дублирующая публикация той же или очень похожей работы.

2. В редакцию предоставляются:

- официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа (с подписью и печатью руководителя) – 1 экземпляр (кроме работ, выполненных только в КГМУ);
- при необходимости – экспертное заключение (с подписью и печатью) – 1 экземпляр;
- статья (+ таблицы, рисунки, диаграммы и пр.) – 2 экземпляра, с подписями всех авторов на одном из них и визой руководителя учреждения;
- рефераты на русском и английском языках – 2 экземпляра;
- сведения об авторах (фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и должность, контактные номера телефонов (мобильные и рабочие), адреса электронной почты, место работы, домашний адрес). Отдельно указывается автор, ответственный за переписку и автор (поручитель), ответственный за целостность работы как таковой (по умолчанию, это одно лицо, если не указано иное);
- диск (CD-R, CD-RW, DVD-R, DVD-RW), содержащий в отдельных файлах электронные версии: статьи, таблиц, рисунков, диаграмм, рефератов, сведений об авторах в формате *.doc или *.rtf.

Электронный и печатный варианты должны быть полностью идентичны по содержанию и оформлению. Для удобства рецензирования и редактирования страницы рукописи нумеруется, начиная с первой.

3. Материалы представляется в формате *.doc или *.rtf с использованием шрифта Times News Roman. Страница формата А4, расположение листа – книжное, размер шрифта – 14, межстрочный интервал – полуторный (не более 30 строк на странице), поля – 2 см, отступ в абзаце – 1,25 см, без переносов.

Не допускается использовать:

- разбивку на страницы;
- пронумерованные списки;
- альбомное расположение страниц;
- макросы и стили;
- надписи в колонтитулах;
- более одного пробела подряд (вместо них необходимо использовать автоматическое выравнивание, табуляцию, абзацные отступы);

4. Рефераты как на русском, так и на английском языках обязательно должны иметь следующую структуру (от начала к окончанию):

- УДК (указывается только в реферате на русском);
- название статьи (НЕ ДОПУСКАЕТСЯ использование только ЗАГЛАВНЫХ букв);
- фамилия, а затем инициалы автора (ов);

- полное название учреждений и структурных подразделений, в которых выполнена работа, город, страна.

Не следует указывать универсальные префиксы, говорящие о форме собственности, организационно-правовых и иных неспецифичных особенностях данного заведения (например, ГБОУ, ВПО, ФГБУ и т.д.).

Вначале в именительном падеже указывается название подразделения, а затем в родительном падеже – учреждения (например, Кафедра патофизиологии Курского государственного медицинского университета, Курск).

При наличии нескольких – в верхнем регистре арабскими цифрами указывается принадлежность авторов соответствующим организациям/подразделениям:

- контактный e-mail автора, осуществляющего переписку (указывается только в реферате на русском);

- аннотация;

- ключевые слова или словосочетания через запятую (до 7).

Аннотации должны быть объемом от 600 до 1000 символов, в общих чертах соответствовать структуре статьи и представлять собой 1 абзац логически цельного текста (без выделения подзаголовков). Необходимо учитывать, что достаточно часто аннотация является единственным источником информации о статье в российских и международных научно-информационных базах и служит основой для цитирования работы. Важно использовать официально принятые английские варианты наименований учреждений, правильно транслитерировать фамилии и инициалы авторов.

5. Статьи должны иметь следующую структуру:

- название (ЗАГЛАВНЫМИ буквами с выравниванием по центру) – должно точно отражать содержание статьи;

- фамилия, инициалы автора (ов);

- название учреждения и структурного подразделения, в котором выполнена работа; после чего размещается пустая строка

- далее идет собственно текст работы. Статья должна содержать следующие разделы: введение с четкой формулировкой цели исследования, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение с заключением или выводами, список литературы.

В статье желательно наличие только 3 заголовков: «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ», «РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ», «ЛИТЕРАТУРА». Не стоит дополнительно вводить другие заголовки и подзаголовки (напр., «Введение», «Актуальность» и др.).

В разделе «Материалы и методы исследования» должна содержаться информация в таком объеме и с такой детализацией, чтобы обеспечить возможность повторяемости полученных результатов для любых сторонних исследователей.

По желанию авторов в текст статьи может быть включен раздел «БЛАГОДАРНОСТИ», для чего необходимо заручиться письменным согласием (в редакцию не предоставляется) перечисляемых лиц – в редакцию не предоставляется.

Объем статей с результатами оригинальных исследований не должен превышать (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме) 15 страниц;

- обзоров, лекций и проблемных статей – до 20 страниц;

Рукописи большего размера, предоставленные без согласования с редакцией, не рассматриваются.

6. Микрофотографии и рисунки предоставляются черно-белыми в форматах jpg или tiff с разрешением не менее 300 dpi. На обороте только второго экземпляра рисунков карандашом указываются номер рисунка, фамилия автора и название статьи, словом обозначается верх рисунка. После каждого изображения должна быть общая подпись и объяснения всех кривых, букв, цифр и прочих сокращений. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение и метод окраски или импрегнации. Иллюстрации в черно-белом варианте должны быть ясными и разборчивыми, а обозначения на них - контрастными и четко идентифицируемыми.

Число рисунков к статьям не должно превышать 5. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. К каждому графику прилагаются цифры для его построения.

Не допускается использовать:

- автофигуры для формирования элементов изображения;

- цветные варианты изображений.

7. Таблицы (не более 5) должны содержать обобщенные и статистически обработанные материалы исследования, иметь номер и заголовок. В таблицах все графы должны иметь заголовки, цифры и единицы измерения соответствовать тексту, сокращения слов не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

8. В статье сокращение слов допускается только с первоначальным указанием полного названия или в соответствии с перечнем, принятым Комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Химические и математические формулы должны быть тщательно выверены. Греческие буквы подчеркиваются красным цветом, латинские – синим.

9. Список литературы приводится в виде полного библиографического описания работ в алфавитном порядке (сначала русского, а затем латинского алфавита).

При оформлении ссылок курсивом указываются ВСЕ АВТОРЫ используемой работы!