



Методы цифровой патологии в анализе эндомикардиальных биоптатов

©А.А. Славинский*, А.А. Веревкин, Л.М. Чуприненко, В.Л. Друшевская, М.В. Кристесиашвили

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* А.А. Славинский, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. им. М. Седина 4, pathology@ksma.ru

Поступила в редакцию 14 ноября 2022 г. Исправлена 10 марта 2023 г. Принята к печати 20 апреля 2023 г.

Резюме

Введение: При визуальной оценке эндомикардиальных биоптатов возможны ошибки, связанные с субъективностью метода и невозможностью получения количественной информации о выраженности иммуногистохимических реакций и распространенности патологических изменений в сердечном трансплантате. Для повышения точности и достоверности диагностики отторжения необходима детальная цифровая характеристика биоптата, основанная на компьютерной морфометрии в автоматическом или полуавтоматическом режиме.

Цель исследования: Разработать метод и алгоритмы цифрового компьютерного анализа эндомикардиальных биоптатов для количественной оценки патоморфологических и иммунофенотипических изменений в миокарде при различных формах и степенях отторжения пересаженного сердца.

Материалы и методы: Исследованы 257 эндомикардиальных биоптатов, полученных от 56 реципиентов, которым произведена трансплантация сердца в ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Стрептавидин-биотиновым методом определяли экспрессию иммуногистохимического маркера CD68. С помощью компьютерной морфометрии в цифровых изображениях измеряли площадь патологических изменений и зоны экспрессии.

Результаты: При разработке метода компьютерного анализа биоптатов предложен новый критерий оценки – коэффициент площади окрашивания (КПО) – процентное отношение суммарной площади цветного продукта реакции (окрашивания) в препарате к общей площади среза биоптата. Созданы и апробированы на практике алгоритмы цифрового морфометрического анализа для оценки выраженности иммуногистохимических реакций и выявления относительной площади патологических изменений в биоптате.

Заключение: Новые цифровые критерии диагностики отторжения трансплантированного сердца направлены на повышение точности интерпретации результатов эндомикардиальной биопсии, но могут использоваться и при анализе других биоптатов.

Ключевые слова: компьютерная морфометрия, отторжение трансплантата, эндомикардиальная биопсия

Цитировать: Славинский А.А., Веревкин А.А., Чуприненко Л.М., Друшевская В.Л., Кристесиашвили М.В. Методы цифровой патологии в анализе эндомикардиальных биоптатов. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):31–37. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-31-37>

Digital Pathology for Analyzing Endomyocardial Biopsy Specimens

©Aleksandr A. Slavinskiy*, Aleksandr A. Verevkin, Lyudmila M. Chuprinenko, Victoria L. Drushevskaya, Marina V. Kristesiashvili

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Aleksandr A. Slavinskiy, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, pathology@ksma.ru

Received: November 14, 2022. Received in revised form: March 10, 2023. Accepted: April 20, 2023.

Abstract

Introduction: Visual assessment of endomyocardial biopsy (EMB) specimens may result in errors due to the human factor and inability to obtain quantitative data on the intensity of immunohistochemical (IHC) reactions and severity of pathological changes in the heart transplant. Detailed digital characterization of EMB specimens based on automated or semi-automated computer-assisted morphometry improves the diagnostic accuracy of EMB.

Objective: To develop a method of and algorithms for digital computer-assisted analysis of EMB specimens to quantify pathomorphological and immunophenotypic changes in the myocardium of patients with various types and grades of heart transplant rejection.

Materials and methods: We studied 257 EMB specimens from 56 heart transplant recipients at Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). Sections were stained with hematoxylin and eosin. We used the streptavidin-biotin method to determine the CD68 expression and computer-assisted morphometry of digital images to measure the area of pathological changes and CD68 expression.



Results: When developing a method for computer-assisted analysis of EMB specimens, we proposed a new evaluation criterion: staining area coefficient (%) that is a ratio of the total stained area to the total section area. We created and field-tested algorithms for digital morphometric analysis to assess the intensity of IHC reactions and to identify the relative area of pathological changes in the EMB specimens.

Conclusions: New digital criteria for diagnosing heart transplant rejections are to improve the accuracy of EMB results interpretation, but can also be used for analyzing other biopsy specimens.

Keywords: computer-assisted morphometry, transplant rejection, endomyocardial biopsy

Cite this article as: Slavinskiy AA, Verevkin AA, Chuprinenko LM, Druzhevskaya VL, Kristesiashvili MV. Digital pathology for analyzing endomyocardial biopsy specimens. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):31–37. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-31-37>

Введение

Световой микроскоп остается главным инструментом исследователя-морфолога и врача-патологоанатома, однако современные медико-биологические задачи выдвигают новые требования к микроскопии. Стремление получить принципиально новые данные об объекте исследования заставляет переходить от визуального наблюдения к измерению характеристик клеток и тканей по их изображению, то есть от обычной микроскопии к морфометрии. Общие принципы количественного анализа структур в патоморфологии разработал Г.Г. Автандилов, предложивший в 1972 г. окулярную измерительную сетку для цито- гисто- и стереометрических исследований [1]. Переход от «полуколичественных» методов морфометрии к количественным стал возможным с появлением современных компьютеров. Одним из первых обосновал их применение в микроскопических исследованиях Г.И. Козинец и соавт. (1990), где предсказал возможность создания на основе многомерного морфометрического анализа математических моделей, которые помогут не только прогнозировать течение болезни, предсказывать успех терапии, но и раскрывать многие фундаментальные аспекты патогенеза заболеваний [2]. Компьютерная морфометрия позволяет получить математические аналоги морфологических признаков, необходимые для дифференциальной диагностики патологических процессов и унифицирования оценки этих процессов разными исследователями [3]. Применение компьютеров позволяет морфологу ввести и сохранить огромное количество информации, объективно в автоматическом или интерактивном режиме ее обработать, получив при этом комплекс количественных характеристик, которые после статистического анализа можно использовать в медицинской практике [4]. Подтверждая справедливость высказывания И.П. Павлова о том, что «наука движется толчками в зависимости от успехов, делаемых методикой», целый ряд патоморфологических работ демонстрирует возможность существенного расширения исследовательских и диагностических возможностей световой микроскопии с применением современных алгоритмов компьютерного анализа клеточного изображения [5–8].

При диагностике отторжения трансплантированного сердца (ОТС) используют критерии, предложенные Международным обществом трансплантации

сердца и легких в 2010 г. [9]. Для оценки формы и степени тяжести отторжения трансплантата применяют иммуногистохимическое (ИГХ) исследование эндомиокардиальных биоптатов с фенотипированием основных компонентов клеточного воспалительного инфильтрата (Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, макрофагов), а также депозитов компонента комплемента C4d. Однако при визуальной оценке биоптатов неизбежны ошибки, связанные с субъективностью методики. Кроме того, визуальный метод не позволяет количественно оценить интенсивность ИГХ реакций, состав клеточного инфильтрата в сердечной мышце, степень выраженности патологических процессов при отторжении трансплантата.

Цель исследования

Разработать метод и алгоритмы цифрового компьютерного анализа эндомиокардиальных биоптатов для количественной оценки патоморфологических и иммунофенотипических изменений в миокарде при различных формах и степенях отторжения пересаженного сердца.

Материалы и методы

Для разработки и апробирования метода компьютерного анализа использованы 257 эндомиокардиальных биоптатов, полученных от 56 реципиентов, которым произведена трансплантация сердца в ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1» (НИИ – ККБ № 1) г. Краснодара. До пересадки сердца у всех пациентов была диагностирована терминальная стадия сердечной недостаточности, обусловленная ишемической болезнью сердца, дилатационной кардиомиопатией и другой кардиальной патологией. Взятие биологического материала от больных для патоморфологического исследования проводили врачи Центра грудной хирургии НИИ – ККБ № 1 в рамках протокола ведения реципиентов после трансплантации сердца в сроки, установленные клиническими рекомендациями.

Полученные фрагменты миокарда фиксировали в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина, проводили в парафин по стандартной методике. Для установления формы и степени отторжения трансплантата срезы толщиной 5 мкм окрашивали

гематоксилином и эозином, определяли ИГХ стрептавидин-биотиновым методом экспрессию в воспалительном инфильтрате миокарда CD3-позитивных Т-лимфоцитов, CD20-позитивных В-лимфоцитов, CD68-позитивных макрофагов.

Для статистического анализа использовали программу MedCalc Statistical Software (Остенде, Бельгия). Проверку характера распределения производили с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. В связи с отсутствием в большинстве вариационных рядов нормального распределения результаты цифровой морфометрии описаны с использованием медианы, нижнего и верхнего квартилей в виде Me [Q1; Q3]. Достоверность различий определяли по критерию хи-квадрат Пирсона. При уровне статистической значимости $p < 0,05$ отвергали нулевую гипотезу.

Результаты и обсуждение

Разработка метода цифровой морфометрии

В субстратной гистохимии для количественного определения содержания в тканях выявляемого вещества принято измерять оптическую плотность цветного продукта реакции при наличии стехиометричности, то есть пропорциональности между концентрацией вещества в ткани и количеством красителя. В ИГХ реакциях определение оптической плотности ДАБ-хромогена лишено смысла, поскольку количество этого красителя не имеет линейной зависимости от концентрации определяемых антигенов.

При разработке метода компьютерного анализа биоптатов мы исходили из того, что оптимальным цифровым критерием выраженности ИГХ реакции или патологического процесса может быть суммарная площадь окрашивания в микропрепарате. Однако размер кусочка ткани и, соответственно, площадь среза могут быть различными. Поэтому пригодными для сравнения можно считать результаты измерения не абсолютной, а только относительной площади окрашивания в тканевом срезе. В связи с этим нами предложен коэффициент площади окрашивания (КПО) – процентное отношение суммарной площади цветного продукта реакции (окрашивания) в препарате к общей площади среза.

Компьютерную морфометрию проводили с применением программного продукта ImageJ (Национальные институты здоровья, США) по изображениям микропрепаратов, полученным с увеличением объектива $\times 20$ или $\times 40$.

Определение выраженности ИГХ реакций

Подготовка к измерению включает в себя удаление из изображения окрашенных гематоксилином клеточных ядер. Для этого в цветовом координатном пространстве RGB (красный, зеленый, голубой) выделяли эти 3 канала. Затем подавляли голубой и красный каналы, что позволило сохранить в изображении только

ДАБ-хромоген, то есть цветной продукт ИГХ реакции. Далее выполняли бинаризацию изображения по яркости. Бинарное изображение состоит только из двух цветов: черного и белого. На следующем этапе устанавливали пороговую величину интенсивности черного цвета, при которой содержащая ДАБ-положительные метки область сохраняется, а все остальные части изображения перестают отображаться (рис. 1, 2). После такой подготовки программа определяет суммарную площадь окрашенной области в бинарном изображении.

Алгоритм цифрового морфометрического анализа для оценки выраженности иммуногистохимических реакций

1. Получение цифрового изображения тканевых структур.
2. Определение общей площади среза с помощью инструмента «Ручное выделение».
3. Сегментация цветового координатного пространства RGB в изображении на три канала – красный, зеленый, голубой.
4. Подавление голубого и красного каналов для исключения из анализа ядерных красителей.
5. Бинаризация изображения в зеленом цветовом канале по яркости продукта реакции.
6. Установление порога чувствительности («Thresholding») (порог) в группе инструментов «Adjust» (настройка изображения).
7. Определение суммарной площади иммунореактивного продукта с помощью инструмента «Particles analyzer» (анализатор частиц).
8. Вычисление коэффициента площади окрашивания (КПО) по формуле: $\text{КПО} = \frac{m}{S} \times 100\%$, где m – суммарная площадь цветного продукта ИГХ реакции (мм^2), S – общая площадь среза (мм^2).

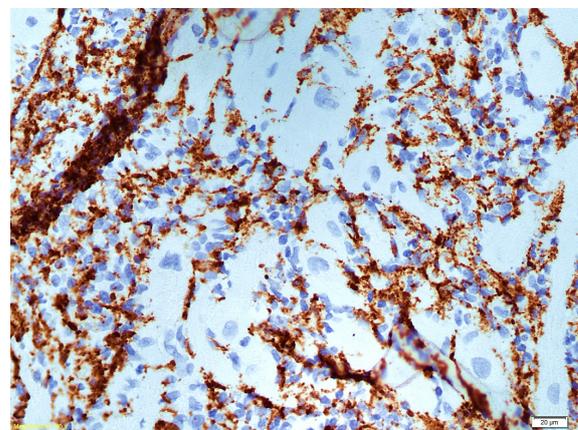


Рисунок 1. CD68+ макрофаги в воспалительном инфильтрате сердечного трансплантата. ИГХ реакция. Увеличение об. $\times 40$

Figure 1. CD68+ macrophages in an inflammatory infiltrate of a heart transplant. ICH reaction. Magnification $\times 40$

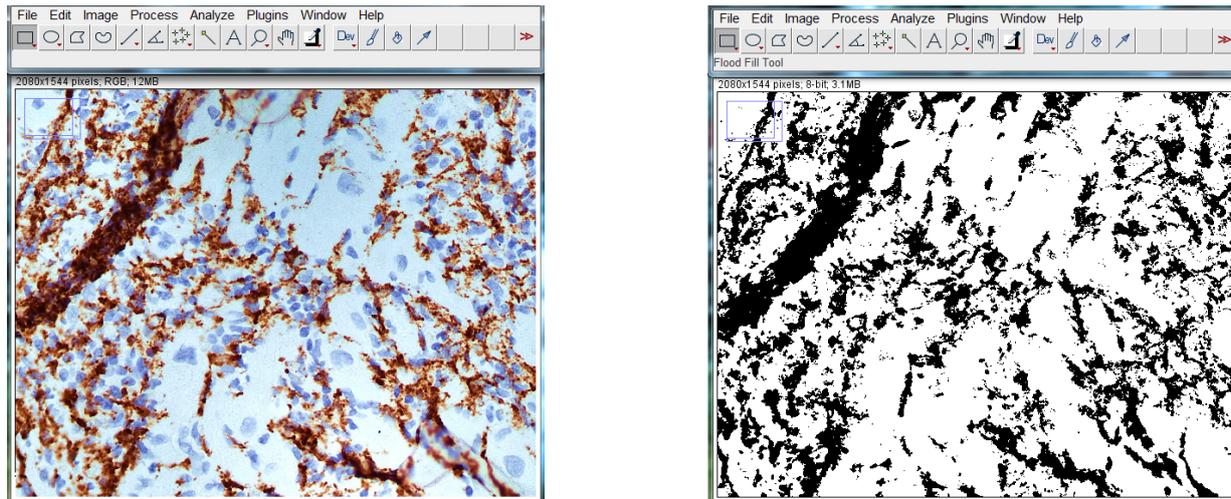


Рисунок 2. Бинаризация изображения. Программа ImageJ. Слева исходное изображение, справа – бинарное
 Figure 2. Image binarization. ImageJ software. The original image (left) was converted to a binary one (right)

Определение выраженности патологических изменений в тканях включало в себя измерение в окрашенных гематоксилином и эозином срезах суммарной площади очагов некроза, кровоизлияний, стеатоза кардиомиоцитов, а также фиброза сердечной мышцы после окрашивания по Массону.

Особенность подготовки микропрепаратов к компьютерному измерению обусловлена тем, что выполнить бинаризацию изображения не всегда возможно из-за близости спектральных характеристик различных окрашенных структур (например, очаг некроза и цитоплазма кардиомиоцита). В таких случаях выделение искомым объектов надо производить вручную с использованием инструмента «Ручное выделение», позволяющего с большой точностью обозначить нужные объекты (рис. 3, 4). Затем программа вычисляет суммарную площадь выделенной области.

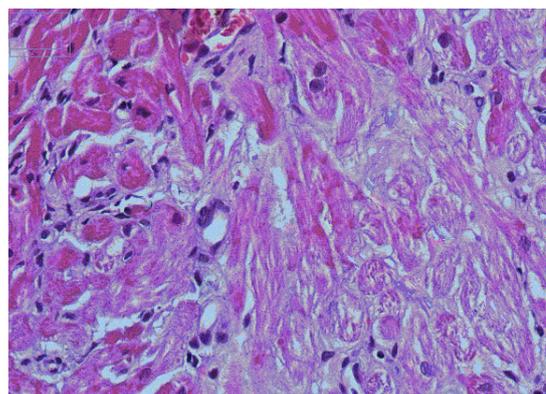


Рисунок 3. Очаг некроза в миокарде трансплантата. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение об. ×40
 Figure 3. Site of necrosis in the transplant myocardium. Hematoxylin and eosin staining. Magnification ×40

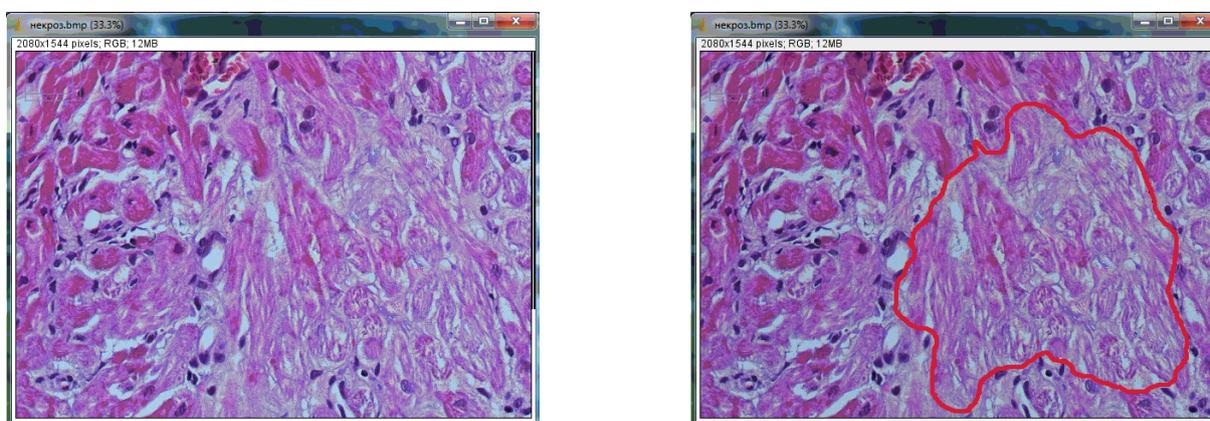


Рисунок 4. Ручное выделение области измерения. Программа ImageJ
 Figure 4. Freehand selection of the measurement area. ImageJ software

Алгоритм цифрового морфометрического анализа для выявления относительной площади патологических изменений

1. Получение цифрового изображения тканевых структур.
2. Определение общей площади среза с помощью инструмента «Ручное выделение».
3. Бинаризация изображения или выделение имеющих в микропрепарате очагов патологических изменений с помощью инструмента «Freehand selection» (ручное выделение).
4. Вычисление КПО по формуле: $\text{КПО} = \frac{m}{S} \times 100\%$, где m – суммарная площадь патологических изменений (мм²), S – общая площадь среза (мм²).

Применение метода цифрового анализа биоптатов

1. Оценка выраженности иммуногистохимической реакции на CD68+ макрофаги (рис. 1) в воспалительном инфильтрате сердечного трансплантата при клеточной форме отторжения представлена в таблице 1 и на рисунке 5.

Экспрессия CD68 имеет минимальную выраженность с КПО = 0,34% при отсутствии отторжения (степень 0R), статистически значимо увеличивается в 2,7 раза при легком отторжении (степень 1R), в 4 раза при умеренном отторжении (степень 2R) и в 9,4 раза при тяжелом клеточном отторжении (степень 3R). Таким образом, наибольшее содержание CD68+ макрофагов характеризует тяжелое клеточное отторжение.

2. Определение выраженности некротических изменений (рис. 3) в тканях миокарда пересаженного сердца (табл. 2, рис. 6).

Некротические изменения не выявлены в трансплантатах без отторжения (степень 0R) и характеризовались минимальной выраженностью в биоптатах

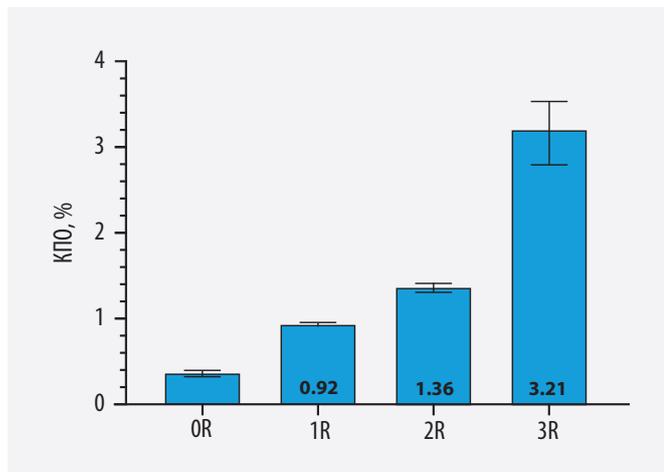


Рисунок 5. Экспрессия макрофагов CD68 при различной тяжести клеточного отторжения трансплантированного сердца
Figure 5. Expression of CD68 macrophages at different grades of cellular rejection

Таблица 1
Компьютерная морфометрия ИГХ реакции в миокарде сердечного трансплантата при клеточном отторжении

Table 1
Computer-assisted morphometry of the IHC reaction in the heart transplant myocardium in case of cellular rejection

Показатель	КПО (Me [Q1; Q3]), %			
	0R (n = 92)	1R (n = 90)	2R (n = 41)	3R (n = 17)
CD68	0,34 [0,31; 0,37]	0,92* [0,91; 0,95]	1,36* [1,30; 1,41]	3,21* [2,80; 3,55]

Прим.: * – достоверное различие от предшествующей группы, $p < 0,05$.

Note: * – significant difference from the previous group, $P < .05$

Таблица 2
Компьютерная морфометрия некротических изменений в миокарде сердечного трансплантата при клеточном отторжении

Table 2
Computer-assisted morphometry of necrotic changes in the heart transplant myocardium in case of cellular rejection

Показатель	КПО (Me [Q1; Q3]), %			
	0R (n = 92)	1R (n = 90)	2R (n = 41)	3R (n = 17)
Некроз	0	0,03 [0,01; 0,06]	4,91* [4,53; 5,35]	17,12* [16,81; 17,19]

Прим.: * – достоверное различие от предшествующей группы, $p < 0,05$

Note: * – significant difference from the previous group, $P < .05$

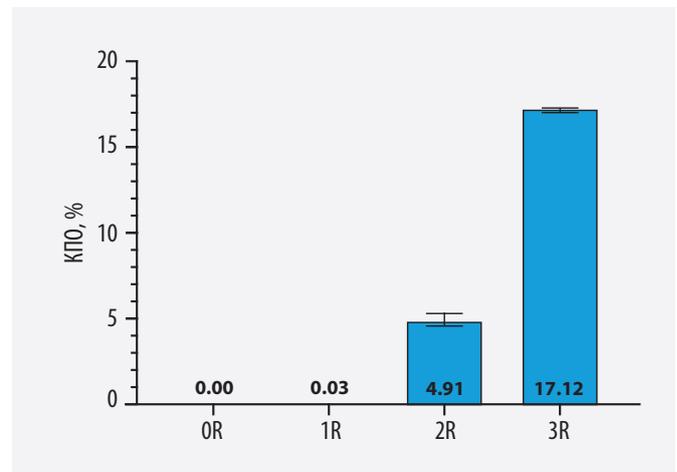


Рисунок 6. Выраженность некроза в миокарде при различной тяжести клеточного отторжения трансплантированного сердца
Figure 6. Severity of myocardial necrosis at different grades of cellular rejection

реципиентов с легкой степенью клеточного отторжения (степень 1R), при этом показатели КПО не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). По данным компьютерной морфометрии интенсивность некроза в миокарде пересаженного сердца возрастала при степени 2R в 163,7 раза, а при 3R – в 570,7 раза по сравнению с легкой степенью клеточного отторжения ($p < 0,05$).

С отторжением трансплантированного сердца реципиенты встречаются на разных сроках после операции. Для предотвращения иммунного повреждения трансплантата они вынуждены пожизненно получать иммуносупрессивную терапию, которая может сопровождаться рядом побочных эффектов. Это вторичные иммунодефициты с опухолями и оппортунистическими инфекциями, эндокринные нарушения, повреждение печени и почек. Кроме того, применяемые препараты отличает высокая стоимость [10]. Своевременная и как можно более точная диагностика реакции отторжения пересаженного сердца необходима для оптимизации режима иммуносупрессии, что позволит предотвратить не только излишние экономические потери, но и нежелательные побочные эффекты у реципиентов, увеличить качество и продолжительность их жизни [11].

Несмотря на то что значительное количество исследований последних лет направлено на поиск неинвазивных методов диагностики отторжения сердечного трансплантата, «золотым стандартом» по-прежнему остается эндомиокардиальная биопсия [12]. Исходя из этого, перспективным представляется повышение качества именно биопсийной диагностики посредством цифровой трансформации патоморфологических исследований. Низкий процент ошибок в компьютерной морфометрии, простота освоения и широкий спектр решаемых задач позволяют существенно повысить объективность и точность результатов биопсийного исследования.

Заключение

Как известно, по степени использования методов и идей математики часто судят о зрелости той или иной науки, так как математика абстрагирует изучаемые явления и дает язык, пригодный для описания процессов различной природы [13].

Разработанный метод и представленные алгоритмы цифрового компьютерного анализа изображения тканевых структур направлены на получение количественной характеристики выраженности иммуногистохимических реакций и распространенности патологических изменений при эндомиокардиальной биопсийной диагностике. Тем не менее, они могут использоваться и при анализе других биоптатов. Перспективным развитием этого направления представляется применение в патоморфологической диагностике нейросетевого анализа.

Литература/References

1. Автандилов Г.Г. Окулярная измерительная сетка для цитогисто- и стереометрических исследований. *Архив патологии.* 1972;34(6):76–77. PMID: 4558846.
2. Автандилов Г.Г. An ocular measuring grid for cyto-histo- and stereometric studies. *Arkh Patol.* 1972;34(6):76–77. (In Russ.). PMID: 4558846.
3. Козинец Г.И., Котельников В.М., Погорелов В.М. Применение компьютеров в гематологических цитологических исследованиях. *Лабораторное дело.* 1990;(3):21–25. PMID: 1692900.
4. Kozinets GI, Kotel'nikov VM, Pogorelov VM. The use of computers in hematologic cytologic studies. *Lab Delo.* 1990;(3):21–25. (In Russ.). PMID: 1692900.
5. Автандилов Г.Г. Перспективы развития компьютерной цито-гистопатологии. *Архив патологии.* 1993;55(2):3–5. PMID: 7980059.
6. Автандилов Г.Г. The outlook for the development of computerized cyto-histopathology. *Arkh Patol.* 1993;55(2):3–5. (In Russ.). PMID: 7980059.
7. Погорелов В.М., Медовый В.С., Балабуткин В.А., Сонашинский Б.З., Пятницкий А.М., Козинец Г.И. Методы компьютерной цитологии в гематологических исследованиях. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1997;(11):40–44. PMID: 9471322.
8. Pogorelov VM, Medovyĭ VS, Balabutkin VA, Sokolinskiĭ BZ, Piatnitskiĭ AM, Kozinets GI. Computer-assisted cytological methods in hematology. *Klin Lab Diagn.* 1997;(11):40–44. (In Russ.). PMID: 9471322.
9. Славинский А.А., Никитина Г.В. Компьютерный анализ изображения нейтрофильных лейкоцитов: миелопероксидаза. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2000;(1):21–24. PMID: 10878896.
10. Slavinsky AA, Nikitina GV. Computed imaging analysis of neutrophils: myeloperoxidase. *Klin Lab Diagn.* 2000;(1):21–24. (In Russ.). PMID: 10878896.
11. Славинский А.А., Веревкин А.А., Сотниченко А.С., Космачева Е.Д., Ставенчук Т.В. Иммуногистохимический профиль мононуклеарного инфильтрата в миокарде пересаженного сердца. Компьютерная морфометрия. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020;27(2):92–101. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-92-101>
12. Slavinsky AA, Verevkin AA, Sotnichenko AS, Kosmacheva ED, Stavenchuk TV. Immunohistochemical profile of mononuclear infiltrate in the myocardium of transplanted heart. Computer morphometry data. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020;27(2):92–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-92-101>
13. Гуменюк И.С., Чуприненко Л.М., Сотниченко А.С. и др. Автоматизированный морфометрический анализ как метод определения содержания компонентов внеклеточного матрикса и количественной оценки ядерных антигенов. *Архив патологии.* 2017;79(5):49–56. PMID: 29027530. <https://doi.org/10.17116/patol201779549-56>
14. Gumenyuk IS, Chuprinenko LM, Sotnichenko AS, et al. Automatic morphometric analysis as a method for determining the level of extracellular matrix components and for quantifying nuclear antigens. *Arkh Patol.* 2017;79(5):49–56. (In Russ.). PMID: 29027530. <https://doi.org/10.17116/patol201779549-56>
15. Koyama H, Kishi K, Mikoshiba S, Fujimori T. An ImageJ-based tool for three-dimensional registration between different types of microscopic images. *Dev Growth Differ.* 2023;65(1):65–74. PMID: 36576380. PMID: PMC10107647. <https://doi.org/10.1111/dgd.12835>
16. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomen-

clature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(12):1229–1242. PMID: 18096473. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.10.017>

10. Awad MA, Shah A, Griffith BP. Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(1):11. PMID: 35092203. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2301011>

11. Crespo-Leiro MG, Costanzo MR, Gustafsson F, et al. Heart transplantation: focus on donor recovery strategies, left ventricular assist devices, and novel therapies. *Eur Heart J.* 2022;43(23):2237–2246. PMID: 35441654. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac204>

12. Baran DA. Replacing the endomyocardial biopsy: easier said than done. *Transplantation.* 2023;107(2):307–308. PMID: 35939383. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004274>

13. Автандилов Г.Г. *Введение в количественную патологическую морфологию: монография.* Медицина; 1980.

Avtandilov GG. *Introduction to Quantitative Pathological Morphology: A Monograph.* Meditsina; 1980. (In Russ.).

Сведения об авторах

Славинский Александр Александрович, д. б. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9824-9186>

Веревкин Александр Александрович, к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4159-2618>

Чуприненко Людмила Михайловна, к. м. н., доцент, доцент кафедры патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2770-3529>

Друшевская Виктория Леонидовна, к. б. н., доцент кафедры патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2845-566X>

Кристесиашвили Марина Витальевна, ассистент кафедры патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3594-0516>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Aleksandr A. Slavinskiy, Dr. Sci. (Bio.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-9824-9186>

Aleksandr A. Verevkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-4159-2618>

Lyudmila M. Chuprinenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-2770-3529>

Victoria L. Drushevskaya, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2845-566X>

Marina V. Kristesiashvili, Assistant Professor at the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3594-0516>

Conflict of interest: none declared.