

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.681–002.1

doi:10.18499/2225-7357-2023-12-3-20-25

3.3.2 – патологическая анатомия



Иммуногистохимическая характеристика интратестикулярной инвазии SARS-CoV-2

Г. А. Демяшкин✉, Е. А. Коган, Т. А. Демура, Д. В. Болдырев,
М. А. Вадюхин, Н. В. Жарков

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация. На основании исследований, посвященных влиянию SARS-CoV-2 на ткани, была выявлена не только легочная инвазия, но и нарушение функции яичек. В единичных исследованиях на малых выборках пациентов было обнаружено увеличение количества апоптотических клеток, CD138⁺ плазматических клеток, CD3⁺ Т-лимфоцитов, CD20⁺ В-лимфоцитов, CD68⁺ макрофагов в интерстициальной ткани. Тем не менее, комплексного морфологического и иммуногистохимического исследования на значительной когорте пациентов не проводили. Таким образом, изучение механизмов влияния SARS-CoV-2 на сперматогенез остается актуальным. **Цель исследования** – иммуногистохимическая оценка нарушений сперматогенеза при SARS-CoV-2-инвазии. **Материал и методы.** Впервые собрана когорта COVID-19-позитивных пациентов (n=69). Аутопсийный материал подвергали морфологическому, морфометрическому и иммуногистохимическому анализу, а также для оценки степени гипосперматогенеза рассчитывали индекс сперматогенеза. Иммуногистохимическим методом исследовали инвазию SARS-CoV-2 с антителами к шиповидному белку, нуклеокапсидному белку вируса SARS-CoV-2 и ангиотензинпревращающему ферменту типа 2 (АПФ2). **Результаты.** При морфометрическом исследовании яичек пациентов с COVID-19 наблюдали снижение степени сперматогенеза. На основании проведенного морфологического и морфометрического анализа, а также снижения индекса сперматогенеза с высокой долей вероятности можно полагать, что у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией старше 45 лет выявленные патоморфологические изменения были более выраженными, чем у молодых людей. При иммуногистохимическом исследовании были обнаружены сперматогенные клетки, позитивные к S-белку и нуклеокапсиду, также отмечалось увеличение количества АПФ2-позитивных сперматогенных клеток, что свидетельствовало об инвазии в них SARS-CoV-2. **Заключение.** Иммунофенотипическая характеристика яичек пациентов с новой коронавирусной инфекцией свидетельствует о вирусной нагрузке SARS-CoV-2, оцененной по количеству S-белок-, нуклеокапсид- и АПФ2-позитивных сперматогенных клеток. Обнаруженные морфологические и иммуногистохимические изменения наиболее вероятно указывают на развитие COVID-19-ассоциированного орхита.

Ключевые слова: яички; вирусный орхит; гипосперматогенез; SARS-CoV-2; COVID-19

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Демяшкин Г.А., Коган Е.А., Демура Т.А., Болдырев Д.В., Вадюхин М.А., Жарков Н.В. Иммуногистохимическая характеристика интратестикулярной инвазии SARS-CoV-2 // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12, №3. С. 20–25. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-3-20-25>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Immunohistochemical Characteristic of Intratesticular SARS-CoV-2 Invasion

G. A. Demyashkin✉, E. A. Kogan, T. A. Demura, D. V. Boldyrev,
M. A. Vadyukhin, N. V. Zharkov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. Based on studies on the effect of SARS-CoV-2 on tissues, not only pulmonary invasion but an impaired testicular function also were revealed. In single studies on small samples of patients, an increase in the number of apoptotic cells, CD138⁺ plasma cells, CD3⁺ T-lymphocytes, CD20⁺ B-lymphocytes, CD68⁺ macrophages in the interstitial tissue was found. However, a comprehensive morphological and immunohistochemical study has not been performed on a significant cohort of patients. Thus, the study of the mechanisms of influence of SARS-CoV-2 on spermatogenesis remains relevant. **The aim** of the study was to carry out an immunohistochemical evaluation of spermatogenesis disorders in SARS-CoV-2 invasion. **Material and methods.** For the first time, a cohort of COVID-19-positive patients was collected (n=69). The autopsy material was prepared for morphological, morphometric, and immunohistochemical analysis, and the index of spermatogenesis was calculated to assess the degree of hypospertogenesis. The invasion of SARS-CoV-2 was studied by immunohisto-

chemical method with antibodies to the spike protein, the nucleocapsid protein of the SARS-CoV-2 virus, and angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2). **Results.** In the morphometric study of the testicles of patients with COVID-19, a decrease in the degree of spermatogenesis was observed. Based on the morphological and morphometric analysis, as well as the decrease in the spermatogenesis index, it is highly likely that in patients with confirmed coronavirus infection over 45 years of age, the identified pathomorphological changes were more pronounced than in young people. An immunohistochemical study revealed S-protein- and nucleocapsid-positive germ cells, as well as an increase in the number of ACE2-positive germ cells, which indicates the invasion of SARS-CoV-2 into them. **Conclusion.** The immunophenotypic characteristics of the testicles of patients with a new coronavirus infection indicates the viral load of SARS-CoV-2, estimated by the amount of S-protein-, nucleocapsid- and ACE2-positive germ cells. The revealed morphological and immunohistochemical patterns most likely indicates the development of COVID-19-associated orchitis.

Keywords: testicles; viral orchitis; hypospermatogenesis; SARS-CoV-2; COVID-19

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Demyashkin G.A., Kogan E.A., Demura T.A., Boldyrev D.V., Vadyukhin M.A., Zharkov N.V. Immunohistochemical characteristic of intratesticular SARS-CoV-2 invasion. Journal of Anatomy and Histopathology. 2023. V. 12, №3. P. 20–25. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-2-20-25>

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, была объявлена ВОЗ в марте 2020 г. [6]. Благодаря накопленным знаниям и совершенствованию методов изучения механизмов влияния этого возбудителя на ткани человека, была выявлена не только легочная инвазия, но и нарушение функций других органов и систем, в том числе – яичек [3].

Многие исследователи обнаружили в яичках пациентов, перенесших в 2002 г. SARS-CoV-инфекцию, признаки вирусного орхита с преимущественным поражением клеток сперматогенного ряда по механизму апоптоза, воспалительной инфильтрацией интерстициальной ткани и склерозом базальной мембраны [12]. Аналогичные результаты были получены и при новой COVID-19-инфекции со сходными структурно-функциональными нарушениями в яичках: увеличение количества апоптотических клеток, CD138⁺ плазмочитов, CD3⁺ Т-лимфоцитов, CD20⁺ В-лимфоцитов, CD68⁺ макрофагов в интерстиции [13].

Согласно результатам единичных работ, было обнаружено, что в яичках пациентов с подтвержденной COVID-19-инфекцией и физиологическим сперматогенезом уровень рецепторов к АПФ2 оказался значительно ниже по сравнению с группой пациентов с патологическим сперматогенезом [2]. Следовательно, увеличение уровня экспрессии АПФ2 напрямую коррелирует со степенью нарушения сперматогенеза. Однако, большая часть исследований проводилась на малой выборке пациентов, а результаты оказались противоречивы [4, 9, 11, 13]. Таким образом, изучение механизмов влияния SARS-CoV-2 на сперматогенез по-прежнему остается актуальным.

Известно, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки посредством связывания с клеточными рецепторами АПФ2 через рецептор-связывающий домен в составе S-белка, что подтверждается иммуногистохимическими реакциями с антителами к S-белку и нуклеокапсиду, а также к АПФ-2 [7, 8].

В нашем исследовании впервые была собрана когорта COVID-19-положительных пациентов для оценки сперматогенеза при тестикулярной инвазии SARS-CoV-2.

Цель исследования – иммуногистохимическая оценка нарушений сперматогенеза при SARS-CoV-2-инвазии в разных возрастных группах.

Материал и методы исследования

Вскрытие и получение аутопсийного материала яичек проводили в патологоанатомическом отделении ЦКБ РАН с соблюдением требований протокола № 162 от 11.02.22, одобренного Локальным этическим комитетом ЦКБ РАН.

Согласно анамнестическим, клиническим и морфологическим данным были сформированы следующие группы. I группа (n=69; возраст 25–75 лет). Причина смерти – новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (ПЦР+), с развитием двусторонней тотальной пневмонии смешанного генеза. Течение заболевания осложнилось острым респираторным дистресс-синдромом взрослых (диффузное альвеолярное повреждение) и полиорганной недостаточностью. II группа (n=15) – аутопаты яичек, полученные не позднее 6 часов после констатации биологической смерти. Макроскопические признаки наличия воспалительного и/или опухолевого процесса отсутствовали, у каждого из пациентов родился по крайней мере один ребенок. Пациенты этой группы ранее не подвергались воздействию токсических веществ. Среди причин смерти мужчин были постинфарктный кардиосклероз, хроническая ишемия головного мозга, язва желудка с прободением и/или кровотечением, обструктивный пиелонефрит, панкреатит, аневризмы различной локализации, врожденные пороки развития, не связанные с органами мочеполового аппарата.

Критериями исключения были бесплодие, эндокринные заболевания, ожирение, сепсис, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В

Таблица 1 / Table 1

Индекс сперматогенеза у пациентов с COVID-19
Spermatogenesis index in patients with COVID-19

Возраст (годы)	Индекс сперматогенеза, %	% снижения индекса сперматогенеза	Степень гипосперматогенеза
COVID-19			
25–44	5,9±0,2*	13,2	легкая
45–60	5,1±0,2*,**	22,7	легкая
61–75	3,6±0,1*,**	38,0	средняя, фокальная атрофия
76–90	0,3±0,01*,**	91,5	тяжелая атрофия
Контроль			
25–44	6,8±0,3	–	–
45–60	6,6±0,3	2,9	легкая
61–75	5,8±0,2**	14,7	легкая
76–90	3,5±0,1**	48,5	средняя, фокальная атрофия

Примечание: * – статистически значимые различия между группой COVID-19 и контрольной группой; ** – по сравнению с предыдущим возрастным периодом в исследуемых группах при $p < 0,05$.

и С, вирус Эпштейна–Барр, эпидемический паротит, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хронический алкоголизм, наркомания.

Морфологическое исследование. После извлечения яичек оценивали их внешний вид и состояние паренхимы на разрезе, проводили взвешивание и морфометрию. Затем органы нарезали в сагиттальной плоскости на блоки толщиной 2 мм, фиксировали в забуференном растворе формалина и после гистологической проводки в аппарате «Leica Biosystems» (Германия) заливали в парафин. Серийные срезы толщиной 3 мкм депарафинировали, дегидратировали и окрашивали гематоксилином и эозином для гистологического исследования.

Иммуногистохимическое исследование проводили в автоматическом режиме (BOND-III Fully Automated IHC and ISH Staining System, Leica). В качестве первичных антител использовали Anti-Protein S Antibody (F-10, sc-271326, 1:500; Santa Cruz, USA), Anti-Coronavirus nucleocapsid Antibody (CCV2-2, sc-66012, 1:500; Santa Cruz, USA) и Anti-ACE2 antibody (EPR4436, ab108209; Abcam, USA).

Подсчет количества иммунопозитивных клеток проводили в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении $\times 400$ и выражали в процентах.

Микроскопический анализ выполняли с помощью системы видео-микроскопии (микроскоп Leica DM2000, Германия; камера Leica ICC50 HD).

Морфометрическое исследование. Для повышения достоверности и объективизации диагностики рассчитывали индекс сперматогенеза [1]. Результаты оценивали по следующим признакам: снижение индекса сперматогенеза до 10–90% – гипосперматогенез, а более 90% – атрофия сперматогенных клеток яичка.

Статистический анализ. Для всех количественных показателей проводили оценку характера на распределение данных. При нормальном распределении вычисляли среднее арифметическое (М) и стандартную

ошибку (SE) с использованием пакета анализа данных программы Microsoft Excel (версия 14.0.4760.1000, 32-разрядная). Полученные в результате подсчета данные иммуногистохимического и морфометрического исследований обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 12 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США). Сравнения проводились с использованием дисперсионного анализа. Для проверки выборки на нормальность распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Различия между выборками считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Макроскопические особенности и вес яичек у пациентов с COVID-19 не отличались от таковых в контрольной группе. Аутопсии яичек были выполнены с целью исключения обструкции семенных протоков и выявления причины и степени нарушений сперматогенеза.

При микроскопическом анализе яичек пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией были выявлены признаки гипосперматогенеза различной степени выраженности (табл. 1), уменьшение количества клеток сперматогенного ряда – их отслойка, десквамация и конгломерация в просвете семенных извитых канальцев при полном отсутствии половых клеток. В единичных аутоптатах наблюдали интратубулярный гиалиноз (табл. 1).

В большинстве микропрепаратов отмечали утолщение и разрыхление базальной мембраны и других компонентов стенки семенных извитых канальцев (миоидного и волонистого слоев), гиперплазию клеток Лейдига, отек и утолщение интерстициальной ткани (склероз). В межканальцевом пространстве наблюдались очаговая плазмодитарно-лимфоцитарная инфильтрация, единичные нейтрофилы, эндотелиит и обильные интраваскулярные тромбозы, а также полнокровие

Таблица 2 / Table 2

Количество ИГХ-позитивных сперматогенных клеток, %
Number of IHC-positive germ cells, %

Возраст (годы)	n	S-белок	Нуклеокапсид	АПФ2
COVID-19				
25–44	11	26,2±1,2*	17,1±0,8*	9,4±0,4*
45–60	26	51,5±2,5*,**	26,4±1,3*,**	13,2±0,6*,**
61–75	51	57,9±2,6*,**	37,8±1,6*,**	18,3±0,9*,**
76–90	21	64,3±3,2*,**	42,7±2,0*,**	26,9±1,1*,**
Контроль				
25–44	10	–	–	7,9±0,1
45–60	10	–	–	3,7±0,1
61–75	10	–	–	2,6±0,1
76–90	10	–	–	1,4±0,1**

Примечание: * – статистически значимые различия между группой COVID-19 и контрольной группой, ** – по сравнению с предыдущим возрастом в исследуемых группах при $p < 0,05$.

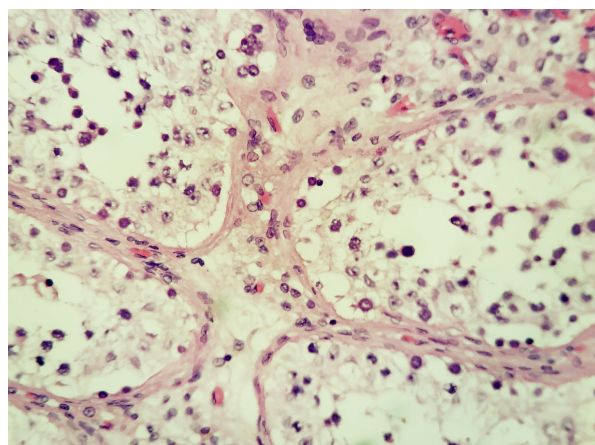


Рис. 1. Фрагмент яичка пациента с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Fig. 1. Testicle fragment with a confirmed novel coronavirus infection. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. 200.

гемокапилляров и метакромазия их внутренней оболочки. В расширенных просветах лимфатических сосудов присутствовало большое количество белка (рис. 1).

Обнаруженные в большинстве аутопсатов морфологические изменения в виде лимфоцитарной инфильтрации, пестрой атрофии, герминальной аплазии, синдрома «только клеток Сертоли» свидетельствовали о развитии орхита, вероятно вирусного генеза.

При ИГХ-оценке яичек пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой выявлено иммуномечение сперматогенных клеток, преимущественно расположенных в адлюминальном отсеке извитых семенных канальцев (сперматид и единичных сперматоцитов различного типа дифференцировки), окрашенных антителами к спайковому белку и нуклеокапсиду SARS-CoV-2. Аналогичные ИГХ изменения наблюдали в клетках Лейдига и эндотелиоцитах перитубулярных кровеносных сосудов. В группе COVID-19-положительных пациентов отмечалась выраженная ИГХ-реакция на АПФ2 клеток поздних стадий сперматогенеза по сравнению с контрольной группой (табл. 2, рис. 2).

Настоящее исследование посвящено иммуногистохимической оценке нарушения сперматогенеза после инвазии SARS-CoV-2 в яички. Обнаруженное нарушение гистоархитектоники извитых семенных канальцев и признаки гипосперматогенеза различной степени выраженности свидетельствуют о снижении функционального статуса у пациентов с COVID-19-инфекцией. Это происходит в результате повреждения стенки кровеносных сосудов и воспалительной инфильтрации (вирусный орхит), что приводит к снижению трофической функции гематотестикулярного барьера вследствие тромбоза кровеносных сосудов и ишемии. Преобладание в микропрепаратах лимфоидных иммунокомпетентных клеток также подтверждает вирусный генез наблюдаемых воспалительных изменений [5].

При ИГХ-исследовании аутопсатов яичек COVID-19-положительных пациентов было выявлено окрашивание сперматогенных клеток на S-белок- и нуклеокапсид, что свидетельствует об инвазии SARS-CoV-2.

Известно, что рецептор АПФ2 является одним из ключевых, через который SARS-CoV-2 проникает внутрь клетки хозяина [10]. По результатам проведенного исследования увеличение количества АПФ2-позитивных сперматогенных клеток сопровождалось снижением степени сперматогенеза, причем у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией старше 45 лет снижение сперматогенной функции было более выражено, чем в когорте молодых, что также связано с возрастными особенностями течения физиологического сперматогенеза (изолированные или сгруппированные семенные канальцы, расширенный просвет с отторжением незрелых сперматид).

Особенно следует отметить наличие ИГХ-реакции в клетках Лейдига, главной функцией которых является синтез тестостерона. Таким образом, можно констатировать наличие прямого и опосредованного механизмов, приводящих к нарушению сперматогенеза. Прямое воздействие связано с

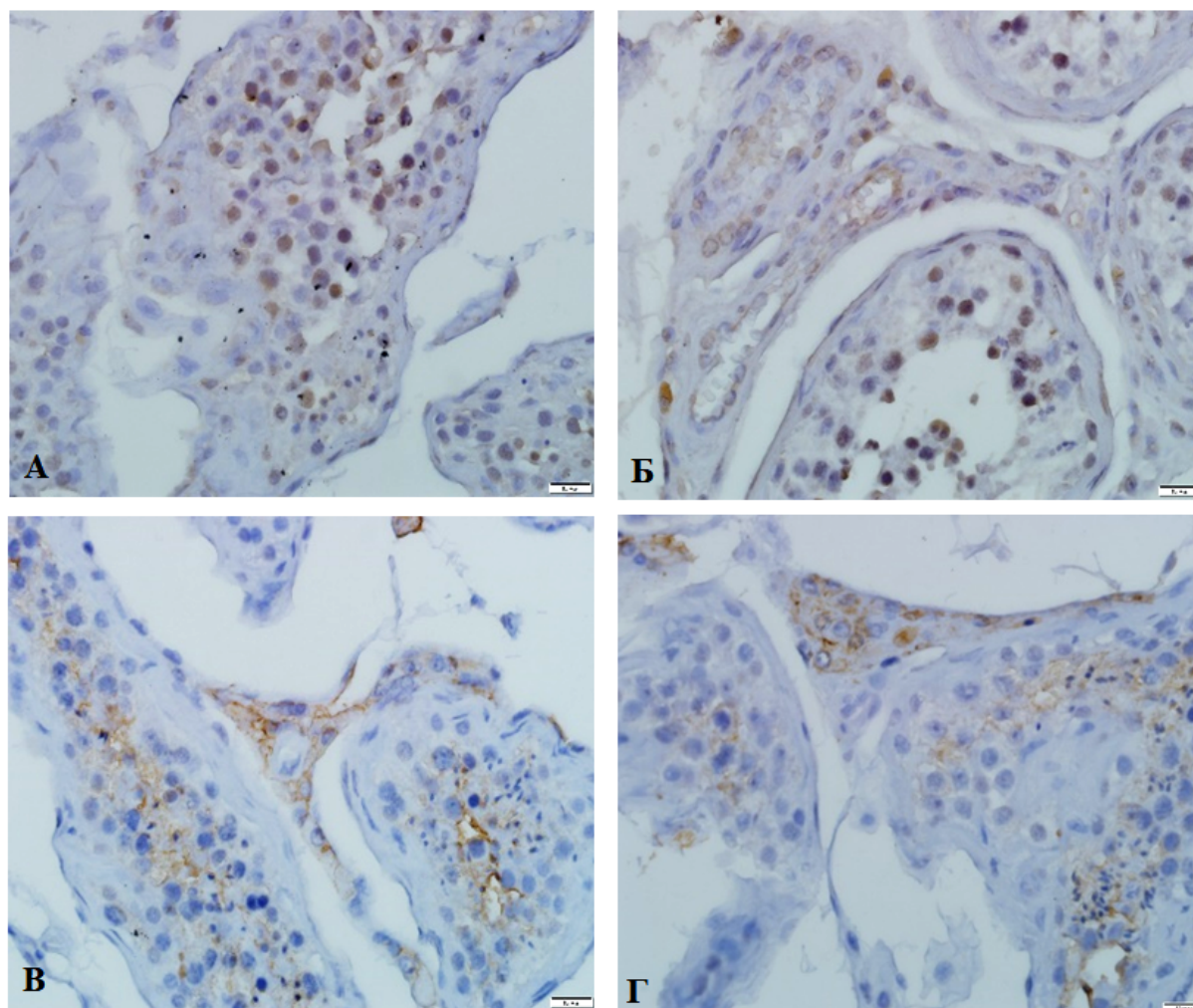


Рис. 2. Эпителио-сперматогенный слой в исследуемых фрагментах яичек. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к S-белку (А), нуклеокапсиду (Б) и АПФ2 (В) у пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, Г – иммуногистохимическое окрашивание с антителами к АПФ2 в контрольной группе. Докрашивание гематоксилином. Ув. 200.

Fig. 2. Germinal epithelium in testicular fragments. Immunohistochemical staining with antibodies to S-protein (A), nucleocapsid (B) and ACE2 (C) in patients with confirmed novel coronavirus infection, D – immunohistochemical staining with antibodies to ACE2 in the control group). Counterstaining with hematoxylin. Magn. 200.

инвазией SARS-CoV-2 в сперматогенные клетки, а опосредованное – с альтерацией интерстициальных эндокриноцитов, что приводит к герминативной и эндокринной дисфункциям.

Предметом дальнейших исследований остается раскрытие ведущих механизмов взаимодействия SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 и его влияния на репродуктивную функцию пациентов с COVID-19-инфекцией.

Заключение

Иммунофенотипическая характеристика яичек пациентов с новой коронавирусной инфекцией свидетельствует о вирусной нагрузке SARS-CoV-2, оцененной по количеству S-белок-, нуклеокапсид- и ангиотензинпревращающий фермент 2-позитивных сперматогенных клеток. Обнаруженные морфологические и иммуногистохимические изменения наиболее вероятно указывают на развитие COVID-19-ассоциированного орхита.

Список источников / References

1. Астраханцев А.Ф., Соловьев А.А. Патент РФ № 2199117; 2003.
Astrakhantsev AF, Soloviev AA. Patent RU № 2199117; 2003 (In Russ).
2. Achua JK, Chu KY, Ibrahim E, Khodamoradi K, Delma KS, Iakymenko OA, et al. Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections on Testis. The World Journal of Men's Health. 2021;39(1):65–74. doi: 10.5534/wjmh.200170
3. Connelly ZM, Whitaker D, Dullea A, Ramasamy R. SARS-CoV-2 Effects on the Male Genitourinary System. American Journal of Clinical and Experimenta Urology. 2022;10(4):199–209.
4. Enikeev D, Taratkin M, Morozov A, Petov V, Korolev D, Shpikina A, et al. Prospective two-arm study of the testicular function in patients with COVID-19. Andrology. 2022 Feb 19;10(6):1047–56. doi: 10.1111/andr.13159
5. Malki MI. COVID-19 and male infertility: An overview of the disease. Medicine. 2022 Jul

- 8;101(27):e29401. doi: 10.1097/MD.00000000000029401
6. Parreira JG, Campos TD, Antunes PSL, Perlingeiro JAG, Assef JC. Management of non traumatic surgical emergencies during the COVID-19 pandemia. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2020;47: e20202614. doi: 10.1590/0100-6991e-20202614
 7. Raj CTD, Kandaswamy DK, Danduga RCSR, Rajasabapathy R, James RA. COVID-19: molecular pathophysiology, genetic evolution and prospective therapeutics—a review. *Archives of Microbiology*. 2021 Feb 8;203(5):2043–57. doi: 10.1007/s00203-021-02183-z
 8. Sengupta P, Leisegang K, Agarwal A. The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. *Arab Journal of Urology*. 2021 Jul 3;19(3):423–36. doi: 10.1080/2090598X.2021.1955554
 9. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. *Journal of Medical Virology*. 2020 Nov 22;93(3):1396–402. doi: 10.1002/jmv.26667
 10. Shukla AK, Banerjee M. Angiotensin-Converting-Enzyme 2 and Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19: An Update. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2021 Feb 26;28(2):129–39. doi: 10.1007/s40292-021-00439-9
 11. Tian Y, Zhou L. Evaluating the Impact of COVID-19 on Male Reproduction. *Reproduction*. 2020 Nov;161(2):R37–R44. doi: 10.1530/rep-20-0523
 12. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, et al. Orchitis: A Complication of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)1. *Biology of Reproduction*. 2006 Feb 1;74(2):410–6. doi: 10.1095/biolreprod.105.044776
 13. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *European Urology Focus*. 2020 Sep;6(5):1124–9. doi: 10.1016/j.euf.2020.05.00

Информация об авторах

✉ Демяшкин Григорий Александрович – канд. мед. наук, зав. лабораторией гистологии и иммуногистохимии Института трансляционной медицины и биотехнологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Россия; dr.dga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

Коган Евгения Алтаровна – д-р. мед. наук, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова; koganevg@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Демур Татьяна Александровна – д-р. мед. наук, профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; demura-t@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Болдырев Дмитрий Владимирович – аспирант Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; derfeelgood@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-4548-5430>

Вадохин Матвей Анатольевич – студент Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; vma20@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-6235-1020>

Жарков Николай Владимирович – канд. биол. наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова; <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Information about the authors

✉ Grigorii A. Demyashkin – Cand. Sci. (Med.), head of the Laboratory of Histology and Immunohistochemistry of Institute of Translational Medicine of Sechenov University; ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, 119991, Russia; dr.dga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

Evgeniya A. Kogan – Doct. Sci. (Med.), professor of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology of Sechenov University; koganevg@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Tat'yana A. Demura – Doct. Sci. (Med.), Professor, Head of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology of Sechenov University; demura-t@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Dmitrii V. Boldyrev – postgraduate student of Sechenov University; derfeelgood@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-4548-5430>
Matvei A. Vadyukhin – student of Sechenov University; vma20@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-6235-1020>

Nikolai V. Zharkov – Cand. Sci. (Biol.), associate professor of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology of Sechenov University; <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Статья поступила в редакцию 27.04.2023; одобрена после рецензирования 1.09.2023; принята к публикации 26.09.2023.
Submitted 27.04.2023; Revised 1.09.2023; Accepted 26.09.2023.