

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 547.964.4:616–006–092–076
doi:10.18499/2225-7357-2024-13-4-55-60
3.3.2 – патологическая анатомия



Метод полуколичественной иммуногистохимической оценки регуляторного белка PDCD4 для изучения его роли в канцерогенезе

В. А. Рубцов[✉], М. Н. Парыгина, Е. Г. Поморгайло, А. Г. Шиманская, С. И. Мозговой, А. В. Кононов

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Аннотация. Участие белка PDCD4 в молекулярных механизмах, имеющих ключевое значение в канцерогенезе, делает оценку уровня его синтеза в тканях важной для ранней диагностики злокачественных опухолей. **Цель исследования** – разработать способ оценки результатов иммуногистохимической окраски белка PDCD4. **Материал и методы.** Материалом для исследования служили 49 образцов ткани аденокарциномы желудка человека и 80 случаев эндоскопического биопсийного исследования слизистой оболочки желудка пациентов с диспептическими жалобами. Морфологические изменения в биоптатах соответствовали хроническому гастриту с разной степенью выраженности воспаления. Для выявления белка PDCD4 иммуногистохимическим методом использовали кроличьи моноклональные анти-PDCD4 антитела (клон EP 102, «abcam», США) и систему детекции («Diagnostic BioSystems», США). **Результаты.** В рамках представленной работы был разработан метод полуколичественной визуальной оценки синтеза регуляторного белка PDCD4 в гистологических срезах ткани иммуногистохимическим методом с определением его в ядре и цитоплазме. Для этого рассчитывают индекс экспрессии PDCD4 в тканях при суммировании экспрессии в ядрах и в цитоплазме. Ядерная экспрессия представляет собой перемножение частоты окрашивания ядер (0–3 балла) и полуколичественной визуальной оценки интенсивности окрашивания ядер (0–3 балла). Цитоплазматическая экспрессия представляет собой полуколичественную визуальную оценку интенсивности окрашивания цитоплазмы (0–3 балла). **Заключение.** Предложенный метод позволяет с большей чувствительностью и специфичностью оценить синтез регуляторного белка PDCD4 в тканях, что дает возможность обнаруживать нарушение экспрессии PDCD4 в эпителиальных клетках на ранних этапах опухолевой трансформации клетки.

Ключевые слова: белок PDCD4; иммуногистохимический метод; канцерогенез

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рубцов В.А., Парыгина М.Н., Поморгайло Е.Г., Шиманская А.Г., Мозговой С.И., Кононов А.В. Метод полуколичественной иммуногистохимической оценки регуляторного белка PDCD4 для изучения его роли в канцерогенезе // Журнал анатомии и гистопатологии. 2024. Т. 13, №4. С. 55–60. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-4-55-60>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Semi-Quantitative Method of Immunohistochemical Evaluation of the PDCD4 Regulatory Protein to Study its Role in Carcinogenesis

V. A. Rubtsov[✉], M. N. Parygina, E. G. Pomorgailo, A. G. Shimanskaya, S. I. Mozgovoi, A. V. Kononov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract. The participation of PDCD4 protein in molecular mechanisms of key importance in carcinogenesis makes the assessment of the level of its synthesis in tissues important for assessing the early diagnosis of malignant tumors. **The aim** of the presented study was to develop a method for evaluation of the results of immunohistochemical staining of the PDCD4 protein. **Material and methods.** The material for the study included 49 samples of human gastric adenocarcinoma tissue and 80 cases of endoscopic biopsy examination of the gastric mucosa of patients with dyspeptic complaints. Morphological changes in biopsies corresponded to chronic gastritis with varying degrees of inflammation. Rabbit monoclonal anti-PDCD4 antibodies (clone EP 102, abcam, USA) and a detection system (Diagnostic BioSystems, USA) were used to detect PDCD4 protein by immunohistochemical method. **Results.** The developed can be used for semi-quantitative visual assessment of synthesis of regulatory protein PDCD4 in histological sections of tissue by immunohistochemical method with

detection in nucleus and cytoplasm. That is ensured by calculating an expression index of PDCD4 in tissues when summing up the nuclei expression and cytoplasm expression. Nuclear expression represents a product of staining frequency of nuclei (0–3 points) and semi-quantitative visual assessment of intensity of coloring nuclei (0–3 points). Cytoplasmic expression represents semi-quantitative visual assessment of intensity of cytoplasm (0–3 points). **Conclusion.** The proposed method makes it possible to evaluate the synthesis of the PDCD4 regulatory protein in tissues with greater sensitivity and specificity, which makes it possible to detect a violation of PDCD4 expression in epithelial cells at the early stages of tumor cell transformation.

Keywords: protein PDCD4; immunohistochemical method; carcinogenesis

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

For citation: Rubtsov V.A., Parygina M.N., Pomorgailo E.G., Shimanskaya A.G., Mozgovoi S.I., Kononov A.V. Semi-quantitative method of immunohistochemical evaluation of the PDCD4 regulatory protein to study its role in carcinogenesis. *Journal of Anatomy and Histopathology. 2024. V. 13, №4. P. 55–60. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-4-55-60>*

Введение

PDCD4 представляет собой клеточный белок, связанный с регуляцией активности eIF4F-зависимого белкового комплекса инициации трансляции, был впервые выделен как протеин, ассоциированный с клеточным циклом [7, 13]. Увеличение количества белка ассоциировано с апоптозом [8, 9]. Белок PDCD4 в норме преимущественно расположен в ядре пролиферирующих клеток [2]. Снижение продукции PDCD4 ассоциировано с опухолевой прогрессией и неблагоприятным прогнозом при раке легкого, колоректальном раке, раке молочной железы и раке желудка [3, 12]. В клетках рака желудка кишечного типа, как и в большинстве других опухолей, отмечается выраженное снижение уровня PDCD4, за счет, в большей степени, утраты ядерной фракции, при этом цитоплазматическая метка может сохраняться, пропадая только при дифференцировке опухоли [6, 15]. PDCD4 за счет своей основной функции – ингибирования активности белкового комплекса инициации трансляции eIF4F ведет к снижению трансляции белков (в том числе за счет специфического связывания с их мРНК в ядре клетки), играющих роль в молекулярных механизмах пролиферации и клеточного цикла, апоптоза, эпителиально-мезенхимального перехода и дегградации межклеточного матрикса [10]. Участие PDCD4 в молекулярных механизмах, имеющих ключевое значение в канцерогенезе, делает оценку уровня синтеза этого белка в ткани важной для ранней диагностики злокачественных опухолей.

Особенно актуальна оценка уровня синтеза данного белка в гистологических срезах ткани биоптатов *in situ* с помощью иммуногистохимического метода, что позволяет избирательно оценить его экспрессию именно в эпителиальных клетках, увеличивая тем самым точность за счет возможности исключения из оценки стромальных клеток и клеток воспалительного ряда. Для иммуногистохимической оценки белка применяют различные подходы, основывающиеся на его детекции в ядре и цитоплазме. Н. Yu с соавт. [14] уровень белка PDCD4 вычисляли как произведение оценки процента позитивно окрашенных клеток и индекса интенсивности ок-

раски клеток, при этом оценка позитивно окрашенных клеток подсчитывалась в процентах и переводилась в баллы соответственно шкале: <20% – 0 баллов; 20–40% – 1 балл; 40–60% – 2 балла; 60–80% – 3 балла; >80% – 4 балла, а индекс интенсивности окраски клеток распределялся следующим образом: 0 – отсутствие окраски; 1 – слабая; 2 – умеренная; 3 – выраженная окраска клеток. Однако такой подход обладает рядом недостатков. Обе метки, ядерная и цитоплазматическая вносят равный вклад в общий индекс, тогда как на основании молекулярно-биологических особенностей в аспекте риска опухолевой трансформации более существенное значение имеет изменение ядерной экспрессии PDCD4 [4, 5]. Отсутствие отдельной оценки ядерной и цитоплазматической меток ввиду их частого несовпадения, а также различного уровня прогностической ценности. Отсутствие оценки интенсивности окраски ядер клеток.

Цель исследования – для преодоления недостатков существующих методов в серии наблюдений и экспериментов разработать собственный способ оценки результатов иммуногистохимической окраски белка PDCD4 в тканях.

Материал и методы исследования

Объектами исследования были фрагменты слизистой оболочки желудка человека. Первая группа включала 49 образцов ткани аденокарциномы, полученных интраоперационно при резекции желудка. Вторая группа насчитывала 80 случаев эндоскопического биопсийного исследования слизистой оболочки желудка пациентов с диспептическими жалобами, которым было показано проведение фиброгастроскопии с биопсией. Морфологические изменения в биоптатах соответствовали хроническому гастриту с разной степенью выраженности воспаления.

Проводку материала, заливку в парафин, приготовление парафиновых срезов и окраску гематоксилином-эозином проводили по общепринятой методике. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка оценивали по гистологическим препаратам, окрашенным гематоксилином и эозином. Гистологический тип опухоли, степень ее

Таблица 1 / Table 1

Полуколичественная оценка распространенности положительно окрашенных ядер эпителиальных клеток
Semiquantitative assessment of the prevalence of positively stained epithelial cell nuclei

Количество положительно окрашенных ядер эпителиальных клеток к их общему количеству	Значение балла
Отсутствие окрашенных ядер эпителиальных клеток	0
1–30% положительно окрашенных ядер эпителиальных клеток	1
31–70% положительно окрашенных ядер эпителиальных клеток	2
>70% положительно окрашенных ядер эпителиальных клеток	3

дифференцировки определяли в соответствии с «Классификацией опухолей системы пищеварения ВОЗ» 5-е издание. 57 случаев соответствовали критериям тубулярной аденокарциномы (ICD-O код 8211/3), папиллярная аденокарцинома (ICD-O код 8260/3) была выявлена в 3 случаях. Исключались из исследования дискоезивный и перстневидноклеточный варианты аденокарциномы, карцинома с лимфоидной стромой.

Для проведения иммуногистохимического исследования нами была разработана и запатентована модифицированная методика ручного формирования тканевых матриц (мультитаблетов) [1], что позволило увеличить эффективность и снизить продолжительность выполнения исследования при одновременном проведении реакции на одном стекле для нескольких десятков исследуемых и контрольного образца. В качестве прототипа использовалась методика, предложенная U. Vogel с соавт. [11].

Иммуногистохимическое исследование было выполнено на парафиновых срезах толщиной 4 мкм, полученных с тканевых матриц. Депарафинизация и регидратация, демаскировка антигена, инкубация с первичными кроличьими моноклональными анти-PDCD4 антителами (клон EP 102, «abcam», США), в разведении 1:100 и системой детекции («Diagnostic BioSystems», США) проводились по стандартному протоколу, в соответствии с инструкцией производителя.

В качестве критерия сравнения количественных дискретных (порядковых с более чем 10 возможными значениями вариантов) и непрерывных переменных был использован U-критерий Манна–Уитни для двух независимых выборок.

Результаты и их обсуждение

Предлагаемый способ основывается на подсчете индекса экспрессии PDCD4 в тканях, который рассчитывается путем суммации экспрессии в ядре (ЭЯ) и в цитоплазме (ЭЦ). При этом экспрессия в ядре представляет собой произведение частоты окрашивания ядер (балла полуколичественной оценки распространенности положительно окрашенных ядер согласно табл. 1) и полуколичественной визуальной оценки интенсивности окрашивания ядер («отсутствие метки», отражающее

отсутствие белка – 0 баллов, «слабое» – метка светло-коричневого цвета, отражающая низкое количество белка – 1 балл, «умеренное» – метка коричневого цвета, отражающая умеренное количество белка – 2 балла, «выраженное» – метка темно-коричневая, отражающая большое количество белка – 3 балла). Экспрессия в цитоплазме, представляет собой полуколичественную визуальную оценку интенсивности окрашивания цитоплазмы («отсутствие метки», отражающее отсутствие белка – 0 баллов, «слабое» – метка светло-коричневого цвета, отражающая низкое количество белка – 1 балл, «умеренное» – метка коричневого цвета, отражающая умеренное количество белка – 2 балла, «выраженное» – метка темно-коричневая, отражающая большое количество белка – 3 балла).

Экспрессия PDCD4 рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Индекс экспрессии PDCD4} = \text{ЭЯ} + \text{ЭЦ},$$

где ЭЯ – экспрессия в ядре; ЭЦ – экспрессия в цитоплазме, полуколичественная визуальная оценка интенсивности окраски цитоплазмы (градации описаны выше).

Экспрессия в ядре рассчитывается по формуле:

$$\text{ЭЯ} = \text{ЧОЯ} \times \text{ИЯ},$$

где ЧОЯ – частота окрашивания ядер (согласно табл. 1); ИЯ – полуколичественная визуальная оценка интенсивности окраски ядер (градации указаны выше).

Максимальное значение общего индекса составляет 12, минимальное – 0. При этом выделяется 4 группы:

- 0 – отрицательный результат;
- 1–4 – слабая окраска;
- 5–8 – умеренная окраска;
- 9–12 – выраженная окраска.

Оценка индекса экспрессии PDCD4 на примере фрагмента слизистой оболочки антрального отдела желудка с гистологической картиной хронического гастрита (рис. 1).

При оценке иммуногистохимической реакции мы выявили 80% положительно окрашенных ядер эпителиальных клеток, что, согласно табл. 1, соответствует 3 баллам частоты окрашивания ядер; при этом ядерная метка была темно-коричневого цвета – полуколичественная визуальная оценка интенсивности окраски ядер – 3 балла. Таким образом, экспрессия в ядре в данном случае составила

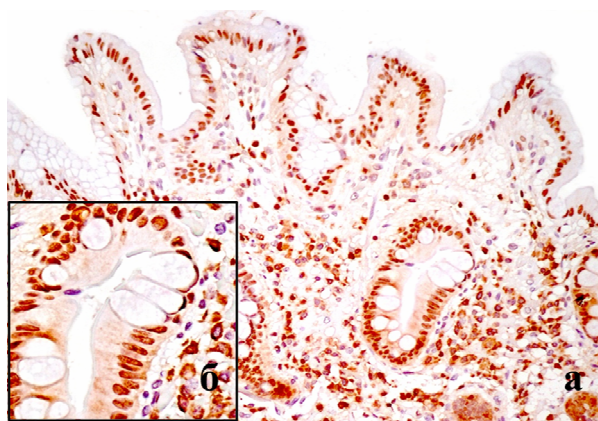


Рис. 1. Пример иммуногистохимического исследования белка PDCD4 в слизистой оболочке антрального отдела желудка с гистологической картиной хронического гастрита. Стрептавидин-биотин-биотин-метод, докраска ядер гематоксилином. Ув. 200 (а), 400 (б).

Fig. 1. An example of immunohistochemical study of PDCD4 protein in the mucous membrane of the antrum of the stomach with a histological signs of chronic gastritis. Streptavidin-biotin method, nuclei stained with hematoxylin. Magn. 200 (a), 400 (b).

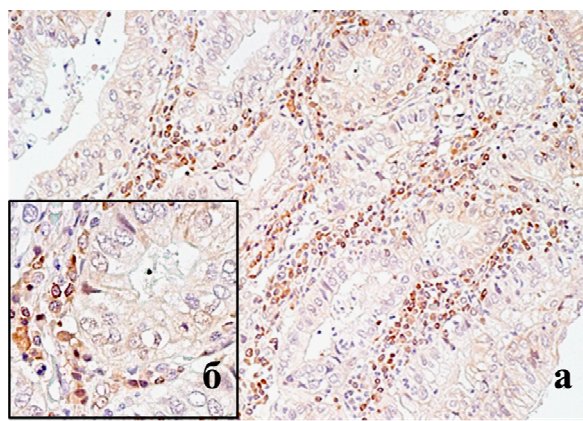


Рис. 2. Пример иммуногистохимического исследования белка PDCD4 в высокодифференцированной аденокарциноме желудка. Стрептавидин-биотин-метод, докраска ядер гематоксилином. Ув. 200 (а), 400 (б).

Fig. 2. An example of immunohistochemical study of the PDCD4 protein in highly differentiated gastric adenocarcinoma. Streptavidin-biotin method, nuclei stained with hematoxylin. Magn. 200 (a), 400 (b).

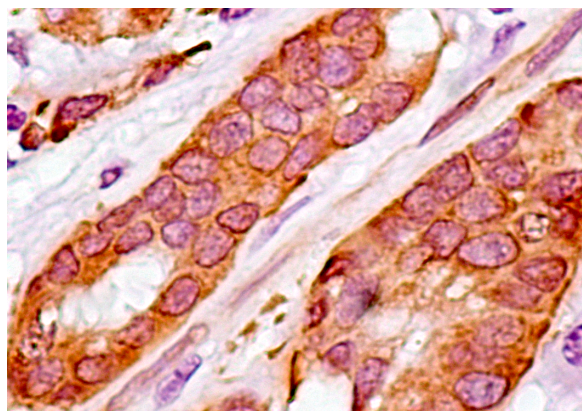


Рис. 3. Пример иммуногистохимического исследования белка PDCD4 в умереннодифференцированной аденокарциноме желудка. Стрептавидин-биотин-метод, докраска ядер гематоксилином. Ув. 1000.

Fig. 3. An example of immunohistochemical study of PDCD4 protein in moderately differentiated gastric adenocarcinoma. Streptavidin-biotin method, nuclei stained with hematoxylin. Magn. 1000.

$3 \times 3 = 9$. При этом цитоплазматическая метка была светло-коричневого цвета – экспрессия в цитоплазме составила 1 балл. В итоге, при сложении экспрессии в ядре и экспрессии в цитоплазме мы получили значение индекса экспрессии PDCD4 равное 10 баллам.

Оценка индекса экспрессии PDCD4 на примере фрагмента высокодифференцированной аденокарциномы желудка (рис. 2).

При оценке иммуногистохимической реакции мы выявили 5% положительно окрашенных ядер опухолевых клеток, что, согласно таблице, соответствует 1 баллу частоты окрашивания ядер, при этом ядерная метка была светло-коричневого цвета – полуколичественная визуальная оценка интенсивности

окраски ядер – 1 балл. Таким образом, экспрессия в ядрах в данном случае составила $1 \times 1 = 1$. При этом цитоплазматическая метка была светло-коричневого цвета – экспрессия в цитоплазме составила 1 балл. В итоге, при сложении экспрессии в ядрах и экспрессии в цитоплазме мы получили значение индекса экспрессии PDCD4 равное 2 баллам.

Оценка индекса экспрессии PDCD4 на примере фрагмента умереннодифференцированной аденокарциномы желудка (рис. 3).

При оценке иммуногистохимической реакции мы выявили полную утрату ядерной фракции PDCD4 (индекс экспрессии в ядре – 0) при выраженной цитоплазматической метке в опухолевых клетках (индекс окрашивания цитоплазмы – 3).

Такой способ оценки уровня синтеза регуляторного белка PDCD4 в тканях позволяет придать большее значение изменению ядерной экспрессии PDCD4 в общем индексе и с большей точностью фиксировать изменение его количества в эпителиальных клетках, что будет способствовать выявлению нарушения экспрессии PDCD4 на ранних этапах опухолевой трансформации клетки с большей чувствительностью и специфичностью.

При проведении пробной оценки общего индекса иммуногистохимической метки регуляторного белка PDCD4 в гистологических срезах ткани с использованием предлагаемого способа в 129 исследуемых образцах слизистой оболочки желудка (80 – при хроническом гастрите и 49 – при аденокарциноме желудка кишечного типа) были получены статистически значимые ($p=0,00001$) отличия значений общего индекса полуколичественной оценки белка PDCD4 в тканях исследуемых групп. При этом для аденокарциномы

желудка была достигнута чувствительность 95% и специфичность 92%.

Заключение

Предложенный способ оценки регуляторного белка PDCD4 в тканях позволяет придать большее значение изменению ядерной экспрессии PDCD4 в общем индексе и с большей точностью фиксировать изменение его количества в исследуемых клетках и тканях, что будет способствовать выявлению нарушения экспрессии PDCD4 на ранних этапах опухолевой трансформации клетки с большей чувствительностью и специфичностью. При проведении пробной оценки иммуногистохимической метки регуляторного белка PDCD4 с использованием предлагаемого способа в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите и аденокарциноме желудка кишечного типа были получены статистически значимые различия значений общего индекса PDCD4 между исследуемыми группами $p=0,00001$.

Список источников / References

1. Мозговой С.И., Кононов А.В., Рубцов В.А., Грищенко Р.К., Парыгина М.Н., Керученко М.А. и др. Патент РФ № 2711621; 2020. Mozgovoi S.I., Kononov A.V., Rubtsov V.A., Grishchenko R.K., Parygina M.N., Keruchenko M.A. et al. Patent RF № 2711621; 2020. (in Russ.).
2. Azzoni L., Zatssepina O., Abebe B., Bennett I.M., Kanakaraj P., Perussia B. Differential transcriptional regulation of CD161 and a novel gene, 197/15a, by IL-2, IL-15, and IL-12 in NK and T cells. *J Immunol.* 1998 Oct 1;161(7):3493-500.
3. Lee S., Bang S., Song K., Lee I. Differential expression in normal-adenoma-carcinoma sequence suggests complex molecular carcinogenesis in colon. *Oncol Rep.* 2006;6:747-754.
4. Li Y., Wang X., Wang Lu., Liu Y., Shi Y., Zhang L., Fang Z., Wei Z. PDCD4 suppresses proliferation, migration and invasion of endometrial cells by inhibiting autophagy and NF- κ B/MMP2/MMP9 signal pathway. *Biol Reprod.* 2018;99(2):235-247. DOI: 10.1093/biolre/iroy052.
5. Liu Y., Sun H., Mao H., Gao M., Tan X., Li Y., Muloye G.M., Zhang L., Wang X., Wei Z. Expression of tumor suppressor programmed cell death 4 in endometrioid endometrial carcinomas and clinicopathological significance. *Oncol Lett.* 2018;15(6):9369-9376. DOI: 10.3892/ol.2018.8517.
6. Ma G., Guo K.J., Zhang H. Ozaki I., Matsuhashi S., Zheng X.Y., Dong M. Expression of programmed cell death 4 and its clinicopathological significance in human pancreatic cancer *Oncol Rep.* 2005;25:597-600.
7. Matsuhashi S., Yoshinaga H., Yatsuki H., Tsugita A., Hon K. Isolation of a novel gene from a human cell line with Pr-28 MAb which recognizes a nuclear antigen involved in the cell cycle. *Res Commun Biochem Cell Mol Biol.* 1997;1:109-120.
8. Nakashima M., Hamajima H., Xia J., Iwane S., Kwaguchi Y., Eguchi Y. et al. Regulation of tumor suppressor PDCD4 by novel protein kinase C isoforms. *Biochim Biophys Acta.* 2010;803(9):1020-1027. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2010.05.002.
9. Shibahara K., Asano M., Ishida Y., Aoki T., Koike T., Honjo T. Isolation of a novel mouse gene MA-3 that is induced upon programmed cell death. *Gene.* 1995;166:297-301. DOI: 10.1016/0378-1119(95)00607-9.
10. Vikhrev P.N., Kalinichenko S.V., Korobko I.V. Programmed cell death 4 mechanism of action: The model to be updated? *Cell Cycle.* 2017;16(19):1761-1764. DOI: 10.1080/15384101.2017.1371881.
11. Vogel U. Overview on Techniques to Construct Tissue Arrays with Special Emphasis on Tissue Microarrays. *Microarrays.* 2014;3:103-136. DOI: 10.3390/microarrays3020103.
12. Wen Y.H., Shi X., Chiriboga L., Matsuhashi S., Yee H., Afonia O. Alterations in the expression of PDCD4 in ductal carcinoma of the breast. *Oncol Rep.* 2007;186:1387-1393.
13. Yoshinaga H., Matsuhashi S., Fujiyama C., Masaki Z. Novel human PDCD4 (H731) gene expressed in proliferative cells is expressed in the small duct epithelial cells of the breast as revealed by an anti-H731 antibody. *Pathol Int.* 1999;49:1067-1077. DOI: 10.1046/j.1440-1827.1999.00995.x.
14. Yu H., Zeng J., Liang X., Wang W., Zhou Y., Sun Y., Liu S., Li W., Chen C., Jia J. Helicobacter pylori promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer by downregulating programmed cell death protein 4 (PDCD4). *PLoS One.* 2014;9(8):105-116. DOI: 10.1371/journal.pone.0105306.
15. Zhang H., Ozaki I., Mizuta T. Hamajima H., Yasutake T., Eguchi H., Ideguchi H., Yamamoto K., Matsuhashi S. Involvement of programmed cell death 4 in transforming growth factor- β 1-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene.* 2006;25:6101-6112. DOI: 10.1038/sj.onc.1209634

Информация об авторах

✉ Рубцов Вячеслав Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии Омского государственного медицинского университета; ул. Ленина, 12, Омск, 644099, Россия; ogmapath@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-1834-3629
SPIN 1134-9644
Парыгина Мария Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии Омского государственного медицинского университета;
https://orcid.org/0000-0001-8006-3260
Поморгайло Елена Геннадьевна – д-р. биол. наук, профессор кафедры патологической анатомии Омского государственного медицинского университета;

Information about the authors

✉ Vyacheslav A. Rubtsov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pathological Anatomy Department of Omsk State Medical University; ul. Lenina, 12, Omsk, 644099, Russia; ogmapath@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-1834-3629
SPIN 1134-9644
Mariya N. Parygina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pathological Anatomy Department of Omsk State Medical University;
https://orcid.org/0000-0001-8006-3260
Elena G. Pomorgailo – Doct. Sci. (Biol.), Professor of Pathological Anatomy Department of Omsk State Medical University;

<https://orcid.org/0000-0002-9857-1674>

Шиманская Анна Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии Омского государственного медицинского университета;

<https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>

Мозговой Сергей Игоревич – д-р. мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии Омского государственного медицинского университета;

<https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

Кононов Алексей Владимирович – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии Омского государственного медицинского университета;

<https://orcid.org/0000-0001-8607-7831>

<https://orcid.org/0000-0002-9857-1674>

Anna G. Shimanskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pathological Anatomy Department of Omsk State Medical University;

<https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>

Sergei I. Mozgovoi – Doct. Sci. (Med.), Professor of Pathological Anatomy Department of Omsk State Medical University;

<https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

Aleksei V. Kononov – Doct. Sci. (Med.), Professor, Head of Pathological Anatomy Department of Omsk State Medical University

<https://orcid.org/0000-0001-8607-7831>

Статья поступила в редакцию 7.08.2024; одобрена после рецензирования 22.11.2024; принята к публикации 20.12.2024.
Submitted 7.08.2024; Revised 22.11.2024; Accepted 20.12.2024.
