ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / RESEARCH ARTICLES

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАДИОЧАСТОТНЫХ АБЛЯЦИОННЫХ ЛИНИЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО УШКА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

[1]Вачев С.А., [1]Забозлаев Ф.Г., [2]Низаметдинова Д.Р.

[1]Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва; [2]Медицинский университет РЕАВИЗ, Самара, Россия,
e-mail: s.a.vachev@mail.ru

Для цитирования:
Вачев С.А., Забозлаев Ф.Г., Низаметдинова Д.Р. Морфологическая оценка радиочастотных абляционных линий миокарда левого ушка сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий. Морфологические ведомости. 2021;29(3):571. https://doi.org/10.20340/mv-mn.2021.29(3).571

Резюме. Внедрение в клиническую практику устройств для радиочастотной абляции миокарда предсердий значительно снизило травматичность операции и уменьшило время ее выполнения. При этом радиочастотная абляция не нарушает целостности стенок предсердий, а эффект изоляции достигается только благодаря структурным повреждениям миокарда Цель исследования - разработать и провести клинико-морфологическую оценку технологии полноценной радиочастотной абляции миокарда предсердий. Исследование проведено на биопсийных препаратах левых ушек предсердий, резецированных у пациентов (n=18), страдающих ишемической болезнью сердца и не пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Изучена гистологическая структура абляционных линий, сформированных на миокарде двумя разными радиочастотными устройствами. Ушки сердца фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, затем их фрагменты проводились в гистопроцессоре Microm STP120, заливались в парафин «Гистомикс» с использованием модульной системы «Tissue TekR Tek 5». Парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм окрашивались рутинными гистологическими методами и заключались в среду Bio Mount. Микроскопическое изучение препаратов и их фотофиксация проводилась на аппаратно-программном комплексе Nic-Elements AR 4.12.00 на базе исследовательского микроскопа Nicon 50S с цифровой камерой Nicon DS-Fi. Формирование абляционных линий осуществлялось путем: 1) нанесения одного радиочастотного воздействия; 2) трех радиочастотных воздействий; 3) нанесения радиочастотных воздействий до стойкого снижения времени достижения трансмуральности. Гистологическое исследование результатов воздействия на миокард левых ушек сердца проводилось двойным слепым методом. Конверт, в котором содержались данные о способе формирования абляционных линий, вскрывался после получения результатов гистологического исследования. В результате исследования установлено, что приоритетным критерием полноценности сформированных абляционных линий при радиочастотном воздействии левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией необходимо признать стойкое снижение времени достижения трансмуральности. Ориентируясь на этот критерий можно получать абляционные линии с полным отсутствием в их зоне жизнеспособных кардиомиоцитов.

Ключевые слова: ***левое ушко сердца; миокард; абляционные линии; радиочастотная абляция; патоморфология***

Статья поступила в редакцию 10 июня 2021
Статья принята к публикации 30 июля 2021

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF RADIO-FREQUENCY ABLATION LINES OF THE MYOCARDIUM OF THE LEFT ATRIAL APPENDAGE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

[1]Vachev SA, [1]Zabozlajev FG, [2]Nizametdinova DR

[1]Federal Scientific Clinical Center specialized medical care and medical technology FMBA of Russia, Moscow, [2]Medical University REAVIZ, Samara, Russia, e-mail: s.a.vachev@mail.ru

For the citation:
Vachev SA, Zabozlajev FG, Nizametdinova DR. Morphological assessment of radio-frequency ablation lines of the myocardium of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter. 2021;29(3):571. https://doi.org/10.20340/mv-mn.2021.29(3):571

Summary. The using in clinical practice of devices for radiofrequency ablation of the atrial myocardium significantly reduced the trauma of the operation and reduced the time of its execution. At the same time, radiofrequency ablation does not violate the integrity of the atrial walls, and the isolation effect is achieved only due to structural damage to the myocardium. The study was carried out on biopsies of the left atrial appendages, resected in patients (n=18) suffering from ischemic heart disease and non-paroxysmal atrial fibrillation. The histological structure of ablation lines formed on the myocardium by two different radiofrequency devices was studied. Bioptats of the left atrial appendages were fixed in a 10% buffered formalin solution, then their fragments were performed in a Microm STP120 histoprocessor, which were embedded in Histo-mix paraffin using the Tissue TekR Tek 5 modular system. Paraffin sections 3–5 μm thick were stained using routine histological methods and embedded in Bio Mount medium. Microscopic examination of the preparations and their photographic recording were carried out on a hardware-software complex Nic-Elements AR 4.12.00 on the basis of a research microscope Nicon 50S with a digital camera Nicon DS-Fi. The formation of ablation lines was carried out by: 1) applying one radio frequency exposure; 2) three radio frequency exposures; 3) application of radiofrequency exposure to a persistent reduction in the time to achieve transmurality. The histological study of the results of exposure to the myocardium of the left ears of the heart was carried out in a double-blind manner. The envelope, which contained data on the method of formation of ablation lines, was opened after receiving the results of the histological examination. As a result of the study, it was found that the priority criterion for the usefulness of the formed ablation lines under radiofrequency exposure to the left atrium in patients with non-valvular fibrillation should be recognized as a persistent decrease in the time to achieve transmurality. Based on this criterion, it is possible to obtain ablation lines with a complete absence of viable cardiomyocytes in their zone.

Key words: *left atrial appendage; myocardium; ablation lines; radiofrequency ablation; pathology*

Article received 10 June 2021
Article accepted 30 June 2021

Введение. Операция «лабиринт» является золотым стандартом лечения пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий. Путем линейных непрерывных повреждений миокарда левого и правого предсердий и последующего их сшивания по линиям разрезов формируются соединительнотканные рубцы, ограничивающие аритмогенные зоны предсердий [1–3]. Внедрение в клиническую практику устройств для радиочастотной абляции миокарда предсердий значительно снизило травматичность операции и уменьшило время ее выполнения. При этом, радиочастотная абляция не нарушает целостности стенок предсердий, а эффект изоляции достигается только благодаря структурным повреждениям миокарда [1, 4]. Абляционные линии, сформированные с помощью радиочастотного устройства, вызывают локальное трансмуральное повреждение миокарда предсердий, информация о достижении эффективности операции в автоматическом режиме поступает от генератора радиочастотной энергии [5-6]. Однако, проконтролировать достоверность трансмуральности, при которой в зоне радиочастотного воздействия не остается жизнеспособных кардиомиоцитов, невозможно. Оставшиеся жизнеспособные кардиомиоциты могут стать причиной рецидива фибрилляции предсердий или нового типа наджелудочковой аритмии – атипичного трепетания [5–14]. Именно поэтому, кардиохирурги стремятся наносить на одну и ту же зону миокарда предсердий множество радиочастотных воздействий. Это вызвано тем, что: 1) - количество их не регламентировано и не стандартизировано; 2) - отсутствуют неинвазивные способы выявления жизнеспособных кардиомиоцитов; 3) - о полноценности сформированных абляционных линий с известной долей достоверности можно судить лишь по косвенным признакам; 4) - проверка на достижение блока проведения не является гарантией полной гибели кардиомиоцитов в зоне радиочастотного воздействия [4, 10, 15-16].

Цель исследования: разработать и провести клинико-морфологическую оценку технологии полноценной радиочастотной абляции миокарда предсердий.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на левых ушках сердца, резецированных у пациентов (n=18), страдающих ишемической болезнью сердца и не пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Ушки резецировались с помощью сшивающего аппарата таким образом, чтобы в их полости оставалась кровь. Затем каждое резецированное ушко размещалось между браншами абляционного устройства и на нем путем эпикардиального воздействия наносились две непересекающиеся абляционные линии. Аналогичное биполярное, эпикардиальное, радиочастотное воздействие на левое предсердие производится при открытых или торокоспических операциях.

Выбор левых ушек сердца пациентов, страдающих неклапанной фибрилляцией предсердий, как объекта для анатомической модели был обусловлен: 1) - идентичностью гистоструктуры ушек и стенки предсердий; 2) - неравномерностью толщины миокарда ушек из-за наличия в нем, кроме компактного, также и трабекулярного миокарда; 3) - формированием в ушках сердца пациента тех же специфических исключительно структурных изменений миокарда какие характерны для миокарда предсердий.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской Декларации этики биомедицинских исследований. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий (протокол № 14.11.16 от 12.10.2016). От всех пациентов получено информационное согласие на участие в исследовании и на использование их обезличенных данных о состоянии их здоровья в течение дооперационного и послеоперационного периодов. Всем пациентам (n=18), включенным в исследования, в со-

ответствии с клиническим протоколом произведена резекция левого ушка сердца с целью снижения риска тромбоэмболических осложнений.

В работе использовались зарегистрированные и разрешенные к использованию в РФ абляционные устройства: 1) - орошаемое биполярное абляционное устройство (Medtronic, USA); и 2) - неорошаемое абиполярное абляционное устройство (Atric Cure Inc., Cincinnati, OH, USA). Длительность каждого воздействия на каждое резецированное ушко сердца контролировалось генератором радиочастотной энергии в соответствии с изложенными в инструкции критериями. Каждое последующее воздействие производилось без разжатия бранш абляционного устройства до тех пор, пока генератор радиочастотной энергии не сигнализировал о достижении трансмуральности и не прерывал процедуру абляции. В зависимости от количества радиочастотных воздействий, выполненных для формирования абляционных линий сформированы три анатомические модели. Первая модель – одно воздействие наносилось на ушки (n=3) устройством «Medtronic» и одно воздействие – на ушки (n=3) устройством (Arti Cure Inc.); вторая модель – по три воздействия наносилось на ушки (n=3) устройством «Medtronic» и на ушки (n=3) устройством «Atri Cure Inc.». Третья модель – воздействия наносились на ушки (n=3) устройством «Medtronic» и на ушки (n=3) устройством «Atri Cure Inc.» до тех пор, пока не достигался эффект стойкого снижения времени достижения трансмуральности. Эффект признавался стойким, когда он повторялся не менее трех раз подряд относительно первого воздействия в данной серии эксперимента.

Ушки сердца фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, затем их фрагменты проводились в тканевом гистопроцессоре Microm STP120, заливались в парафин «Гистомикс» с использованием модульной системы «Tissue TekR Tek 5». Парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм окрашивались рутинными гистологическими методами и заключались в среду Bio Mount. Микроскопическое изучение препаратов и их фотофиксация проводилась на аппаратно-программном комплексе Nic – Elements AR 4.12.00 на базе исследовательского микроскопа Nicon 50S с цифровой камерой Nicon DS-Fi 1. Гистологическая оценка результатов проводилась двойным слепым методом, врач–морфолог, проводивший исследование, не знал о том, препараты какой анатомической модели он исследует. Конверт, в котором содержалась эта информация, вскрывался после получения результатов гистологического исследования.

В ходе исследования была изучена гистоструктура миокарда левых ушек сердца в зоне 36 абляционных линий. Полученные результаты свидетельствуют о том, что даже при трансмуральном повреждении миокарда в 11 ушках в этих зонах сохранялись жизнеспособные кардиомиоциты. Аналогичные данные были ранее получены при гистологическом изучении интраоперационных абляционных линий у пациентов с хронической фибрилляцией предсердий [9], при хирургической «Cox – Maze» процедуре [22-23] и при экспериментальном моделировании би- и униполярных радиочастотных аблационных линий [24]. До настоящего времени еще нет четких и однозначных критериев определения полноценности сформированных интраоперационно абляционных линий. Они крайне важны, потому что оставшиеся в зоне абляционных линий жизнеспособные кардиомиоциты представляют собой риск рецидива фибрилляции предсердий или развития атипичного трепетания предсердий [12, 18–21].

Неполноценные абляционные линии были получены в миокарде шести ушек сердца путем одного воздействия (модель № 1) и в миокарде пяти ушек путем трех радиочастотных воздействий (модель № 2, рис. 1). Однако, в анатомической модели № 2 все же была получена полноценная абляционная линия в миокарде одного ушка сердца при использовании радиочастотного устройства «Atri Cure Inc.» (рис. 2). При этом, следует отметить, что согласно протоколу исследования, третье воздействие отличалось снижением времени достижения трансмуральности в 2 раза по сравнению с первым воздействием.

Стойкое снижение времени достижения трансмуральности было получено

при формировании абляционных линий в миокарде всех ушек (n=6) на анатомической модели № 3. Ни в одном гистологическом препарате миокарда в зоне абляционных линий не было обнаружено жизнеспособных кардиомиоцитов (рис. 3).

Внедрение в клиническую практику устройств для радиочастотной абляции миокарда предсердий, упростило выполнение операций, направленных на купирование их фибрилляции, восстановление и длительное сокращение синусного ритма. Однако операция «лабиринт» по-прежнему остается золотым стандартом, поскольку воспроизведение ее протокола с использованием устройств для радиочастотной абляции дает худшие результаты [17]. Причина тому - неполноценность абляционных линий в зоне которых остаются жизнеспособные кардиомиоциты. Гистологический анализ абляционных линий миокарда ушек сердца, полученных при различных анатомических моделях, позволяет признать в качестве приоритетного критерия их полноценности стойкое снижение времени достижения трансмуральности.

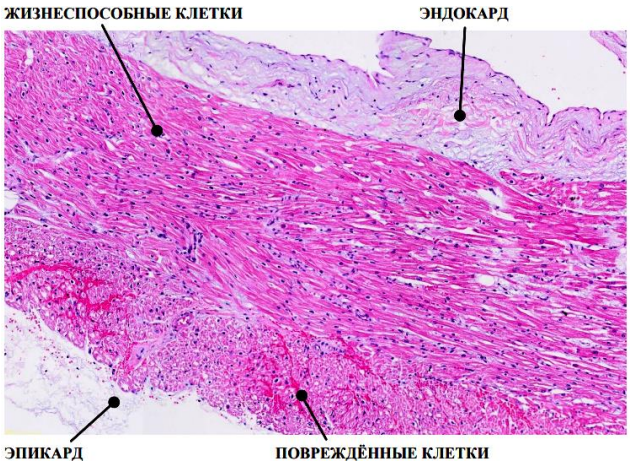

Рис. 1. Микрофото. Миокард. Неполноценная абляционная линия левого ушка сердца, сформированная однократным радиочастотным воздействием абляционного устройства «Medtronic». Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: х100.

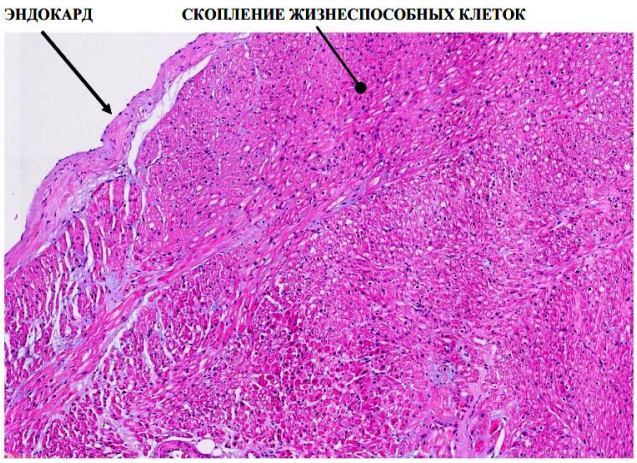

Рис. 2. Микрофото. Миокард. Неполноценная абляционная линия левого ушка сердца, сформированная трехкратным радиочастотным воздействием абляционного устройства «Medtronic». Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: х100.

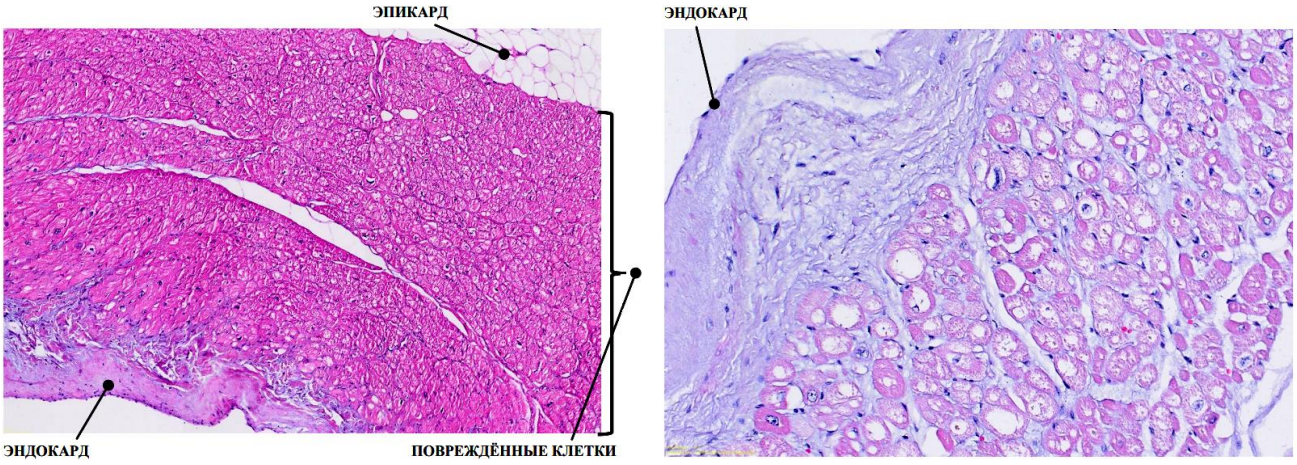

Рис. 3. Микрофото. Миокард. Полноценная абляционная линия левого ушка сердца, сформированное путем радиочастотных воздействий до достижения эффекта стойкого снижения времени достижения трансмуральности. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. слева: х100, справа: х600.

Заключение. Таким образом, проведенное клинико-морфологическое исследование позволяет считать приоритетным критерием полноценности сформированных абляционных линий при радиочастотном воздействии левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией стойкое снижение времени достижения трансмуральности. Ориентируясь на этот критерий можно получать абляционные линии с полным отсутствием в их зоне жизнеспособных кардиомиоцитов.

Литература
References

1. *Lawrance CP, Henn MC, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Damiano Rj Jr. Comparison of the stand-alone Cox-Maze IV procedure to the concomitant Cox-Maze IV and mitral valve procedure for atrial fibrillation. Ann Cardiothorac Surg. 2014;3(1):55–61. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.12.09*
2. *Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM 3rd, Cox JL, Damiano Rj Jr. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. J Thoracic Cardiovasc Surg. 2003;126(6):1822-8. DOI: 10.1016/s0022-5223(03)01287-x.*
3. *Cox JL, Ad N, Palazzo T, Fitzpatrick S, Suyderhoud JP, De Groot KW, Pirovic EA, Lou HC, Duvall WZ, Kim YD. The Maze-III procedure combined with valve surgery. Semin Thoracic Cardiovasc Surg. 2000;12(1):53-5. DOI: 10.1016/s1043-0679(00)70017-7.*
4. *Gaynor SL, Diodato MD, Prasad SM, Ishii Y, Schuessler RB, Bailey MS, Damiano NR, Bloch JB, Moon MR, Damiano Rj Jr. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. J Thoracic Cardiovasc Surg. 2004;128(4):535-42. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.044.*
5. *John M, Rook A, Post A, Mersman A, Allen W, Schramm C, Razavi M. Bipolar ablation's unique paradigm: Duration and power as respectively distinct primary determinants of transmurality and steam pop formation. Heart Rhythm O2. 2020;1(4):290-296. DOI: 10.1016/j.hroo.2020.06.006.*
6. *Khiabani AJ, MacGregor RM, Manghelli JL, Ruaengsri C, Carter DI, Melby SJ, Schuessler RB, Damiano Rj Jr. Bipolar Radiofrequency Ablation on Explanted Human Hearts: How to Ensure Transmural Lesions. Ann Thorac Surg. 2020;110(6):1933-1939. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.079.*
7. *Cabrera JA, Pizarro G, Sánchez-Quintana D. Transmural ablation of all the pulmonary veins: is it the Holy Grail for cure of atrial fibrillation? Eur Heart J. 2010;31(22):2708-11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq241.*
8. *Dickfeld T, Kato R, Zviman M, Lai S, Meininger G, Lardo AC, Roguin A, Blumke D, Berger R, Calkins H, Halperin H. Characterization of radiofrequency ablation lesions with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2006;47(2):370-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.070.*
9. *Deneke T, Khargi K, Müller KM, Lemke B, Mügge A, Laczkovics A, Becker AE, Grewe PH. Histopathology of intraoperatively induced linear radiofrequency ablation lesions in patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J. 2005;26(17):1797-803. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi255.*
10. *Melby SJ, Schuessler RB, Damiano Rj Jr. Ablation technology for the surgical treatment of atrial fibrillation. ASAIO J. 2013;59(5):461-8. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3182a394f1.*
11. *Yang Y, Cheng J, Bochoeyer A, Hamdan MH, Kowal RC, Page R, Lee RJ, Steiner PR, Saxon LA, Lesh MD, Modin GW, Scheinman MM. Atypical right atrial flutter patterns. Circulation. 2001;103(25):3092-8. DOI: 10.1161/01.cir.103.25.3092.*
12. *Cosío FG, Martín-Peñato A, Pastor A, Nuñez A, Goicolea A. Atypical flutter: a review. Pacing Clin Electrophysiol. 2003;26(11):2157-69. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.00336.x.*
13. *Coffey JO, d'Avila A, Dukkipati S, Danik SB, Gangireddy SR, Koruth JS, Miller MA, Sager SJ, Eggert CA, Reddy VY. Catheter ablation of scar-related atypical atrial flutter. Europace. 2013;15(3):414-9. DOI: 10.1093/europace/eus312.*
14. *Cosío FG. Atrial Flutter, Typical and Atypical: A Review. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2017;6(2):55-62. DOI: 10.15420/aer.2017.5.2. PMID: 28835836.*
15. *Shivkumar K. Percutaneous epicardial ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2008;5(1):152-4. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.08.033.*
16. *Damiano Rj Jr, Schwartz FH, Bailey MS, Maniar HS, Munfakh NA, Moon MR, Schuessler RB. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. J Thoracic Cardiovasc Surg. 2011;141(1):113-21. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.067.*
17. *Doty JR, Doty DB, Jones KW, Flores JH, Mensah M, Reid BB, Clayson SE, Snow G, Righter E, Millar RC. Comparison of standard Maze III and radiofrequency Maze operations for treatment of atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133(4):1037-44. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.12.001.*
18. *Sághy L, Tutuianu C, Szilágyi J. Atrial tachycardias following atrial fibrillation ablation. Curr Cardiol Rev. 2015;11(2):149-56. DOI: 10.2174/1573403x10666141013122400.*

19. *Schwartzman D, Ren JF, Devine WA, Callans DJ. Cardiac swelling associated with linear radiofrequency ablation in the atrium. J Interv Card Electrophysiol. 2001;5(2):159-66. DOI: 10.1023/a:1011477408021.*
20. *Dickfeld T, Kato R, Zviman M, Nazarian S, Dong J, Ashikaga H, Lardo AC, Berger RD, Calkins H, Halperin H. Characterization of acute and subacute radiofrequency ablation lesions with nonenhanced magnetic resonance imaging. Heart Rhythm. 2007;4(2):208-14. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.10.019.*
21. *Kowalski M, Grimes MM, Perez FJ, Kenigsberg DN, Koneru J, Kasirajan V, Wood MA, Ellenbogen KA. Histopathologic characterization of chronic radiofrequency ablation lesions for pulmonary vein isolation. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):930-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.076.*
22. *Hamner CE, Lutterman A, Potter DD, Sundt TM 3rd, Schaff HV, Francischelli D. Irrigated bipolar radiofrequency ablation with transmurality feedback for the surgical Cox-Maze procedure. Heart Surg Forum. 2003;6(5):418-23.*
23. *Lee AM, Aziz A, Clark KL, Schuessler RB, Damiano Rj Jr. Chronic performance of a novel radiofrequency ablation device on the beating heart: Limitations of conduction delay to assess transmurality. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144(4):859-65. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.001.*
24. *Bugge E, Nicholson IA, Thomas SP. Comparison of bipolar and unipolar radiofrequency ablation in an in vivo experimental model. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;28(1):76-80; discussion 80-2. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.02.028.*

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования.

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вачев Сергей Алексеевич, кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург, отделение кардиохирургии, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Россия;
SPIN: 4940-0634
ORCID: 0000-0002-2747-3057
e**-mail: s.a.vachev@mail.ru**

Забозлаев Федор Георгиевич, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, главный специалист по патологической анатомии ФМБА России, Заведующий патологоанатомическим отделением, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России,
Москва, Россия;
SPIN: 3259-9332
ORCID: 0000-0002-7445-8319
e**-mail: fzab@mail.ru**

Низаметдинова Динара Рустамовна, аспирант, кафедра морфологии и патологии, Медицинский университет РЕАВИЗ, Самара, Россия;
e**-mail: morpholetter@mail.ru**

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey A. Vachev, Candidate of Medical Sciences, doctor-cardiovascular surgeon, the Department of Cardiac Surgery, Federal Scientific Clinical Center specialized medical care and medical technology FMBA of Russia, Moscow, Russia;
SPIN: 4940-0634
ORCID: 0000-0002-2747-3057
e-mail: s.a.vachev@mail.ru

Fedor G. Zabozlajev, Doctor of Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Specialist in Pathological Anatomy of the FMBA of Russia, Head of the Pathological Department, Federal Scientific Clinical Center specialized medical care and medical technology FMBA of Russia,
Moscow, Russia;
SPIN: 3259-9332
ORCID: 0000-0002-7445-8319
e-mail: fzab@mail.ru

Dinara R. Nizametdinova, PhD student, Department of Morphology and Pathology, Medical University REAVIZ, Samara, Russia;
e-mail: morpholetter@mail.ru