

УДК 576.3:611.018.7:611.33]:577.16.086

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-20>

Механические свойства поверхности клеток эпителия желудка у пациентов с онкологической патологией

© А. С. Шафорост¹, Е. В. Воропаев¹, С. Л. Ачинович², Р. А. Силин³¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь²У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», г. Гомель, Республика Беларусь,³Государственное учреждение здравоохранения

«Гомельской областной патологоанатомическое бюро», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность использования атомно-силовой микроскопии для выявления различий в структурных и механических свойствах клеток эпителия желудка в норме и при раке желудка.

Материал и методы. Проведена оценка структурных и механических свойств мембраны клеток эпителия слизистой оболочки желудка 7 пациентов с раком желудка с помощью атомно-силовой микроскопии в контактном режиме сканирования.

Результаты. Сравнение размеров и формы клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ), их здоровых и опухолевых участков показало, что в обоих случаях они имеют округлую слегка вытянутую форму и близкие размеры: длина × ширина × высота клетки в норме составляет 7,5 × 6,8 × 0,6 мкм, а при онкологической патологии - 7,2 × 6,9 × 1,0 мкм. Для опухолевых клеток характерно увеличение на 13 % шероховатости поверхности по сравнению с нормальными клетками эпителия. Метод микроскопии латеральных сил позволяет получить сведения о структуре подмембранного кортикального слоя цитоскелета клетки. Согласно экспериментальным данным, уменьшение значения величины силы трения (F1) в клетках эпителия из здоровых участков СОЖ в 2,48 раза по сравнению с раковыми клетками свидетельствует об увеличении плотности и организованности кортикального слоя цитоскелета в норме.

Заключение. В ходе анализа экспериментальных данных установлено, что раковые клетки из слизистой оболочки желудка отличаются по наномеханическим свойствам от здоровых клеток: они характеризуются более шероховатой поверхностью, которая состоит из меньшего количества структурных элементов большего размера. Показана связь друг с другом показателей фрикционных свойств поверхности клеток: величин сил трения и шероховатости карты сил трения.

Ключевые слова: атомно-силовая микроскопия, эпителий слизистой оболочки желудка, рак желудка, латеральные силы, шероховатость, фрактальная размерность.

Вклад авторов: Шафорост А.С., Воропаев Е.В., Ачинович С.Л., Силин Р.А.: разработка дизайна исследования, отбор материала и приготовление образцов для АСМ, получение экспериментальных данных, статистическая обработка и обсуждение данных, обзор публикаций по теме исследования, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шафорост АС, Воропаев ЕВ, Ачинович СЛ, Силин РА. Механические свойства поверхности клеток эпителия желудка у пациентов с онкологической патологией. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(1):152–159. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-20>

Mechanical properties of the surface of gastric epithelial cells in patients with oncologic pathology

© Alexander S. Shaforost¹, Evgenii V. Voropaev¹,
Sergey L. Achinovich², Roman A. Silin³¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus²Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Republic of Belarus³State health institution "Gomel Regional Anatomical Pathology Bureau", Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to study the efficiency of the application of atomic force microscopy for the identification of differences in the structural and mechanical properties of gastric epithelial cells in normal conditions and in gastric cancer.

Material and methods. The structural and mechanical properties of the membrane of the epithelial cells of the gastric mucosa in 7 patients with gastric cancer were assessed using atomic force microscopy in contact mode.

Results. The comparison of the size and shape of gastric mucous cells (GLC), their healthy and tumor areas has showed that in both the cases they have a slightly elongated rounded shape and similar dimensions: length \times width \times height of the cell is norm (in μm): $7.5 \times 6.8 \times 0.6$, and in case of oncologic pathology (in μm): $7.2 \times 6.9 \times 1.0$. Tumor cells are characterized by a 13% increase in their surface roughness compared to normal epithelial cells. The lateral force microscopy method allows of obtaining data on the structure of the sub-membrane cortical layer of the cell cytoskeleton. According to experimental data, a 2.48-fold decrease in the value of the friction force (F1) in epithelial cells from healthy areas of the coolant indicates increased density and integrity of the cortical layer of the cytoskeleton in normal conditions compared to those of tumor cells.

Conclusion. The analysis of the experimental data has found that tumor cells from the gastric mucosa differ from healthy cells in terms of their nanomechanical properties: they are characterized by a rougher surface, which consists of fewer structural elements of a larger size. The work has showed the interrelation of the indicators of the frictional properties of the cell surface: the values of the friction forces and the roughness of the friction map.

Key words: atomic force microscopy, gastric mucous epithelium, stomach cancer, lateral forces, roughness, fractal dimension.

Author contributions: development of the study design, selection of material and preparation of samples for AFM, obtaining experimental data, statistical processing and discussion of data, review of publications on the research topic, approval manuscripts for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Shaforost AS, Voropaev EV, Achinovich SL, Silin RA. Mechanical properties of the surface of gastric epithelial cells in patients with oncologic pathology. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):152-159. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-20>

Введение

Рак занимает второе место в мире по распространенности после заболеваний системы кровообращения. По данным, опубликованным в отчете ВОЗ в 2018 году, доля онкологических заболеваний в мировой структуре смертности составляет 22 % (9,6 млн случаев смерти) [1]. Рак желудка занимает шестое место по распространенности (1,03 млн случаев) и третье место - по смертности (783 тыс. случаев) среди всех разновидностей рака в мире [2].

Развитию данного заболевания предшествует ряд предраковых состояний, к которым относятся такие хронические заболевания, как гастриты различной этиологии, язвенные изменения слизистой оболочки желудка и полипы. Также существенно повышают риск развития рака желудка следующие факторы: наследственная предрасположенность, особенности диеты (чрезмерное употребление копченой, острой, соленой, жареной и консервированной пищи), колонизация слизистой оболочки желудка бактерией *Helicobacter pylori* (HP), алкоголизм, курение, дефицит витаминов С и В12, а также иммунодефицитные состояния.

Следует отметить, что в настоящее время выявление рака желудка в 60 % случаев происходит на III-IV стадии [3], когда вероятность успешного лечения крайне мала, что

делает разработку ранней системы диагностики рака желудка еще более актуальной. Использование общепринятых диагностических методов далеко не всегда позволяет определить наличие опухоли на ранних этапах ее развития. Для усиления диагностических возможностей раннего выявления рака и предраковых состояний слизистой оболочки желудка (СОЖ) в современной медицинской практике находят применение новые методы и подходы.

Одним из методов, потенциально применимых для оценки состояния слизистой желудка, является атомно-силовая микроскопия (АСМ). Диагностические подходы, основанные на принципах АСМ, используются для оценки состояния клеток СОЖ при различных патологических процессах относительно недавно [4]. Разработка методики, позволяющей проводить оценку состояния клеток желудка и их дальнейший анализ с помощью АСМ, позволит использовать дополнительные диагностические критерии, расширяющие возможности современного исследователя.

Цель исследования

Изучить эффективность использования атомно-силовой микроскопии для выявления различий в структурных и механических свойствах клеток эпителия желудка в норме и при раке желудка.

Материал и методы

Исследованы мазки-отпечатки из опухолевой и нормальной ткани желудка, полученные при выполнении плановых оперативных вмешательств у пациентов с онкологической патологией желудка в учреждении «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» (ГОКОД). Отбор биоматериала у пациентов происходил после получения информированного письменного согласия на участие в исследовании.

Для приготовления препаратов для атомно-силового микроскопа использовали предварительно обезжиренные предметные стекла. После получения отпечатка клеток эпителия СОЖ в течение 20 мин проводили химическую фиксацию с помощью 1 % раствора глутарового альдегида в однократном фосфатно-солевом буфере (1 × PBS, pH = 7,4). После этого образцы высушивали при температуре 25 °С.

Исследование морфологии и механических свойств клеток СОЖ выполняли на атомно-силовом микроскопе NT-206 (ОДО «Микротестмашины», г. Гомель). Измерение проводили в контактном режиме на воздухе с использованием зонда CSC-38 (зонд В, MicroMash, Эстония) с разрешением 128 × 128 пикселей (размер области сканирова-

ния 36 × 36, 20 × 20, 10 × 10, 5 × 5 мкм) или 256 × 256 пикселей (размер области сканирования 2,5 × 2,5 мкм). Для получения информации о наномеханических характеристиках клеток эпителия слизистой желудка использовали АСМ-изображения размером 2,5 × 2,5 мкм, которые анализировали с помощью программы SurfaceXplorer 1.3.1.1 [5]. Анализ результатов проводили с помощью модуля «Анализ данных» MS Excel 2010. Результаты представлены в виде границ 95 % ДИ. Сравнение средних значений параметров разных выборок проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Были исследованы препараты клеток эпителия СОЖ из опухолевой и нормальной ткани желудка 7 пациентов из ГОКОД.

Проведение измерений на атомно-силовом микроскопе в режиме «топография» позволяет получить данные о морфологии клеток (размерах, форме) и рельефе их поверхности. Анализ изображений, полученных с помощью атомно-силового микроскопа NT-206, показывает, что размеры клеток слизистой оболочки желудка в норме колеблются в диапазоне 7,5–10 мкм, высота клеток — 0,5–0,9 мкм (рисунок 1).

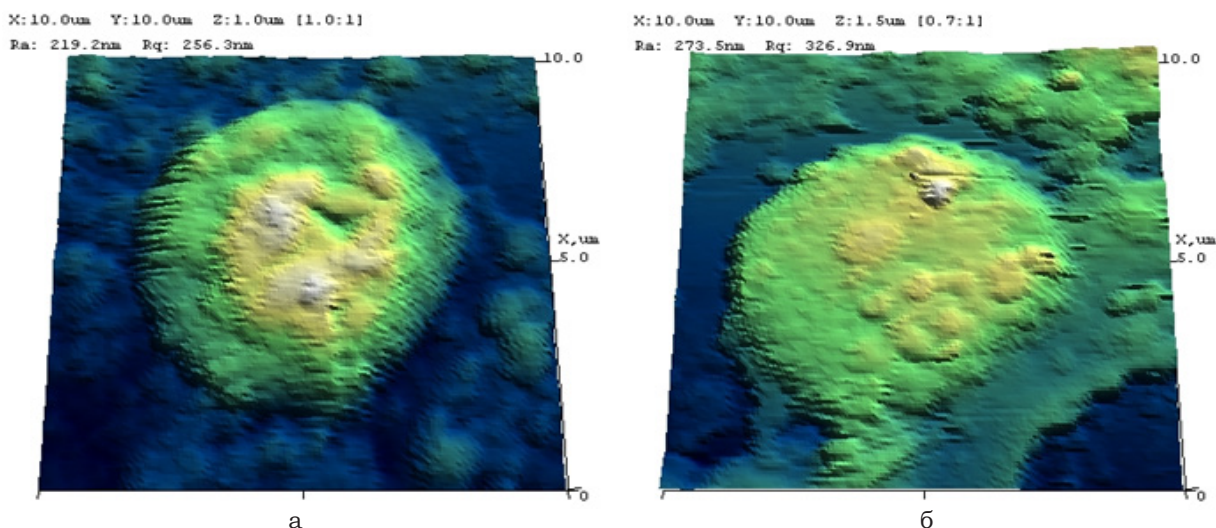


Рисунок 1. Морфология поверхности клеток эпителия СОЖ в норме (а) и при онкологической патологии (б) по данным АСМ в контактном режиме сканирования

Морфологические параметры клеток, полученных из опухолевой ткани, от нормы отличаются незначительно. Клетки в обоих случаях имеют округлую слегка вытянутую форму и близкие размеры: длина × ширина × высота клетки в норме состав-

ляет 7,5 × 6,8 × 0,6 мкм, а при онкологической патологии — 7,2 × 6,9 × 1,0 мкм. На представленном рисунке видно, что справа-снизу от опухолевой клетки располагается некое образование, предположительно остатки мукозы или тканевой жидкости.

Полученные в режиме «топография» АСМ-изображения обрабатывали путем последовательного применения к ним медианного и гауссового фильтров, после чего опре-

деляли среднее значение и шероховатость (Z_{mean} и R_q) участков поверхности клеток микронного размера. Результаты измерений представлены на рисунке 2.

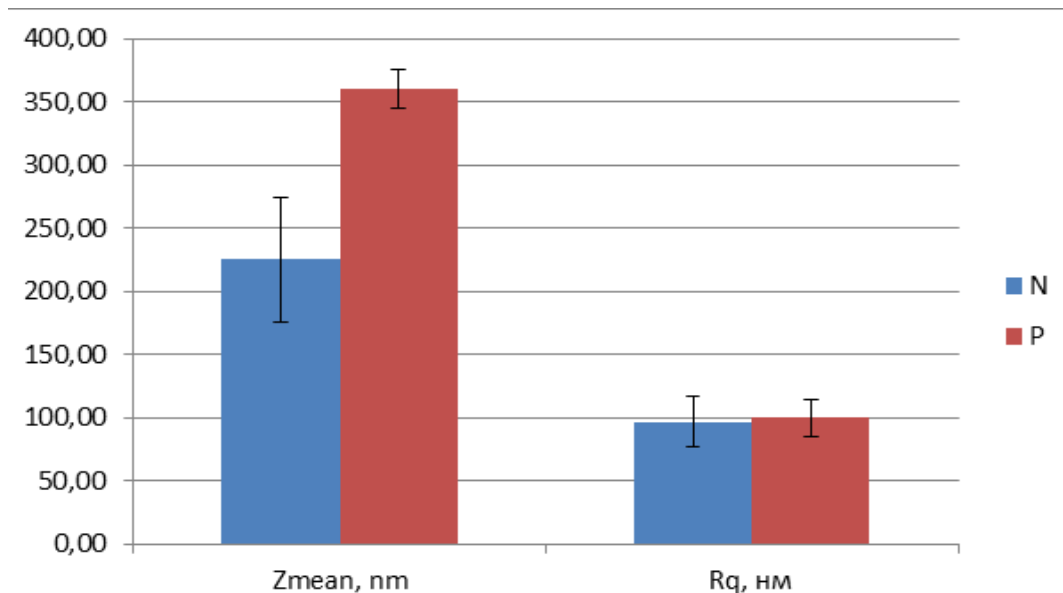


Рисунок 2. Средняя высота (Z_{mean}) и шероховатость (R_q) поверхности клеток эпителия СОЖ в норме (N) и при онкологической патологии (P)

Параметр средней высоты (Z_{mean}) участка отсканированной поверхности зависит от конкретного места на клеточной поверхности. Однако необходимо отметить, что величина указанного параметра для опухолевых клеток в 1,75 раза выше, чем у эпителиальных клеток из здоровых участков слизистой оболочки желудка и составляет $360,67 \pm 15,02$ нм. При этом следует отметить, что в проанализированных изображениях здоровых и опухолевых участков СОЖ встречаются клетки как с высоким, так и с низким значением Z_{mean} .

Вторая величина, значение которой можно получить при анализе АСМ-изображений в режиме «топография», это — шероховатость (R_q). Она является важной характеристикой степени развитости поверхности клетки и представляет собой среднее квадратическое отклонение профиля поверхности от среднего по участку. Анализ шероховатости мембраны клеток эпителия слизистой оболочки показывает, что для пациентов с раком желудка значение R_q несколько выше по сравнению с клетками из нормальных участков СОЖ. Отклонение от профиля поверхности для экспериментальных образцов составляет $100,03 \pm 14,49$ нм,

то есть опухолевые клетки имеют на 13 % более развитую поверхность клеточной мембраны, чем эпителиальные клетки в норме, однако эти изменения не являются значимыми ($p > 0,1$). Полученные данные согласуются с ранее полученными результатами [6].

Изучение поверхности клеток в режиме «карта латеральных сил» позволяет получить информацию о распределении (картировании наномеханических свойств) латеральных сил на исследуемом участке поверхности. Метод латеральных сил дает возможность определить и визуализировать участки поверхности, которые отличаются по величине коэффициента трения. Подход к исследованию гладких и шероховатых поверхностей отличается. При сканировании образцов с гладкой поверхностью с участками с различными коэффициентами трения достаточно однократного сканирования. Если же поверхность не гладкая, то, чтобы различить участки с различными коэффициентами трения и неоднородности рельефа, необходимо использовать второй проход в противоположном направлении [7].

Определение латеральной силы (силы трения, F_l) и шероховатости карты сил трения (R_q) происходит за счет регистрации от-

клонений зонда в горизонтальной плоскости (его скручивания) при его движении вдоль исследуемой поверхности с помощью оптической системы атомно-силового микроскопа. Выполнение измерений в контактном режиме позволяет получить информацию о силе взаимодействия между зондом и поверхностью, то есть построить «карту сил трения» изучаемого участка поверхности.

Величина силы трения напрямую связана со структурой мембраны. Свойства

клеточной оболочки во многом определяются строением кортикального слоя, который прилегает к плазмалемме со стороны цитоплазмы и содержит большое количество фибриллярных элементов (микрофиламентов и микротрубочек). Опосредованно о его структуре можно судить по профилю АСМ-изображения «карта латеральных сил» (рисунок 3).

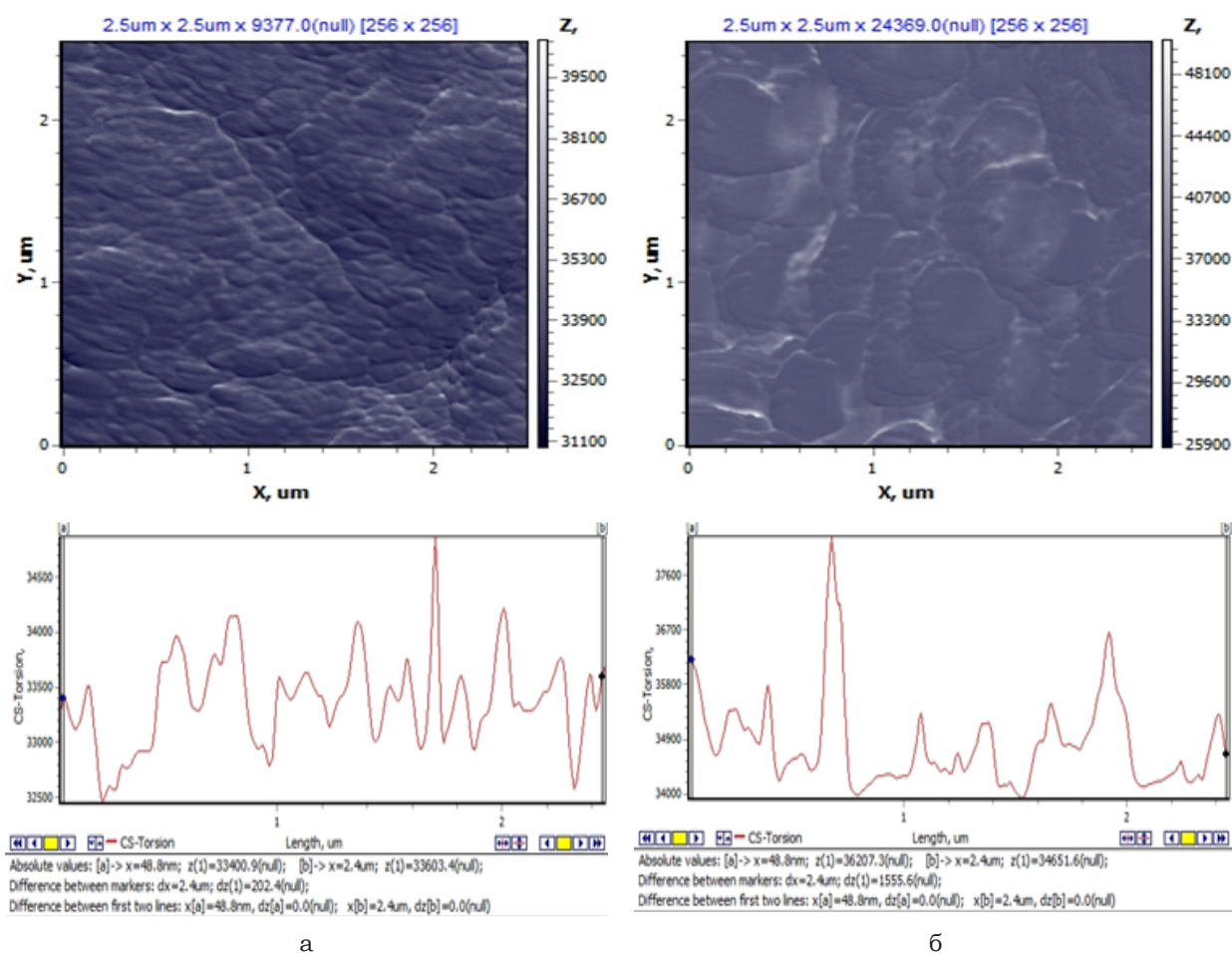


Рисунок 3. АСМ-изображения в режиме «карта латеральных сил» и их профиль для клеток эпителия СОЖ в норме (а) и при онкологической патологии (б)

Согласно представленным на рисунке 4 изображениям, поверхность клетки в норме состоит из большого количества мелких структур. Для раковых клеток характерно наличие незначительного количества крупных структур. Об этом можно судить на основании анализа профиля нормальных и опухолевых клеток: количество пиков на единицу длины рельефа участка поверхности клетки при патологии в 1,45 раза меньше, чем в нор-

ме. Таким образом, изменение микрорельефа поверхности в сторону увеличения размеров составляющих ее компонентов свидетельствует о нарушении хорошо упорядоченной структуры цитоскелета клетки. Подобные изменения структуры кортикального цитоскелета приводят к увеличению значения величин сил трения и шероховатости карты сил трения на анализируемом участке мембраны клетки при онкологической патологии.

Результаты анализа АСМ-изображений клеток эпителия из нормальной и опухолевой ткани слизистой оболочки желудка в

режиме «карта латеральных сил» представлены на рисунке 4.

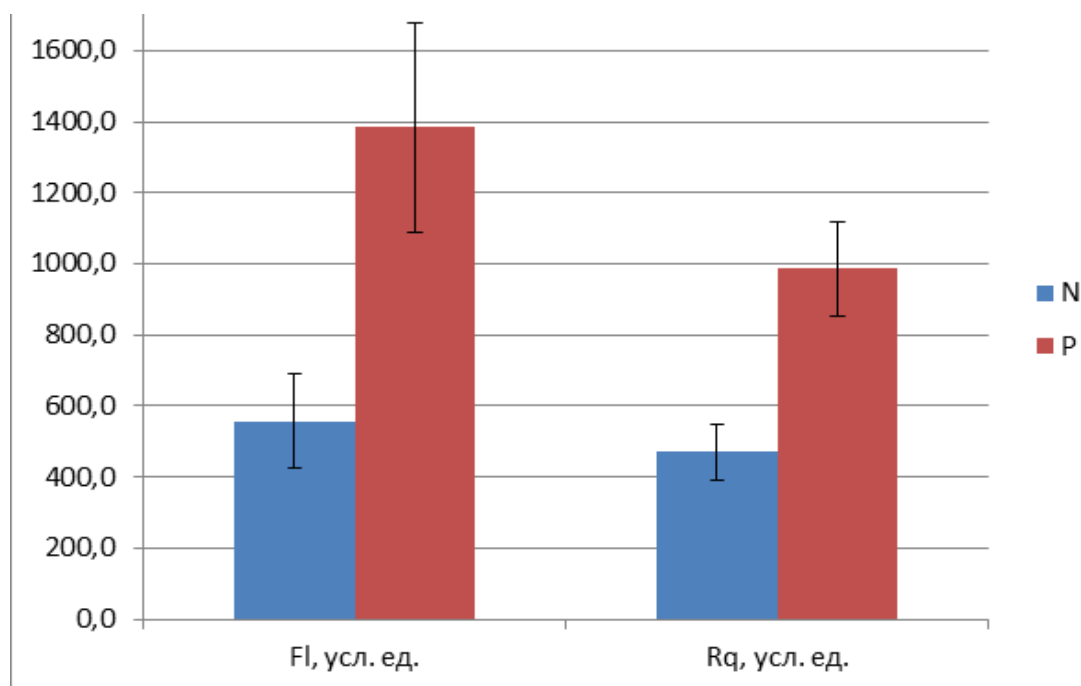


Рисунок 4. Значения параметров (в усл. ед.) латеральных сил и шероховатости поверхности клеток эпителия СОЖ в норме (N) и при онкологической патологии (P)

Для клеток эпителия из здоровых участков СОЖ значение латеральной силы (Fl) составляет $557,18 \pm 132,04$ усл. ед., что в 2,48 раза меньше, чем в образцах с онкопатологией ($p < 0,005$). Исходя из этих данных, можно сделать вывод о большей плотности кортикального слоя цитоскелета у нормальных клеток эпителия СОЖ по сравнению с аналогичными клетками из участков слизистой желудка, которые прошли через этап опухолевой трансформации.

Характер микрорельефа поверхности позволяет оценить еще одна величина — шероховатость карты механических свойств поверхности клетки (Rq). Для образцов с онкологической патологией значение Rq в 2,1 раза выше, чем в норме и составляет $985,40 \pm 132,39$ усл. ед. ($p < 0,005$). Эти данные подтверждаются результатами предыдущих исследований [6, 8]. Подобная зависимость была ранее показана в работе Wang Y. и соавт., в которой они исследовали механические свойства клеток канцерогенной линии MCF-7 и неканцерогенной линии MCF-10A. По приведенным в статье данным шероховатость мембраны клеток линии MCF-7 в 1,3 раза выше, чем у MCF-10A [9].

Помимо описанных выше результатов с использованием программы SurfaceXplorer 1.3.1.1 были получены данные о фрактальной размерности исследованных участков эпителиальных клеток желудка. Фрактальная размерность (DF) была оценена по алгоритму «озера и горы» с разбиением поверхности на 50 слоев [10]. Согласно полученным данным, изученные фрагменты поверхности клеток эпителия желудка здоровых пациентов ($2,36 \pm 0,17$) по величине DF не отличаются от таковых у пациентов с раком желудка ($2,39 \pm 0,12$). Таким образом, для здоровых и опухолевых клеток значение DF лежит в интервале от 2 до 3, как и для других биологических объектов [5].

Заключение

Анализ экспериментальных данных показывает, что раковые клетки из слизистой оболочки желудка отличаются по структурным и наномеханическим свойствам их поверхности от клеток эпителия из здоровых участков: для них характерно изменение микрорельефа поверхности, проявляющееся в увеличении среднего размера струк-

турных элементов мембраны. Также наблюдается изменение и фрикционных свойств поверхности клеток с онкологической патологией: наблюдается согласованный рост величин сил трения и шероховатости карты сил трения, что свидетельствует о связи этих параметров друг с другом. Получение

новых данных о микроархитектонике раковых клеток является важным шагом для разработки более совершенных моделей для тестирования новых терапевтических средств лечения онкологических заболеваний, а также может послужить основой для создания новых методов их диагностики.

Список литературы

1. World Health Organization. (2018). World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272596>
2. Рак: информационный бюллетень ВОЗ [Электронный детектив]. [Дата обращения: 28 янв. 2021]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Алгоритм диагностики и лечения злокачественных новообразований. Клинический протокол. Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь: Профессиональные издания; 2019. с. 97
4. Zhao Y, Zhang TB, Bao CH, Chen XY, Wang Y, Wang Q. Physical properties of gastrointestinal stromal tumors based on atomic force microscope analysis. *Genet Mol Res.* 2013;12:5774–5785. <https://doi.org/10.4238/2013.November.22.4>
5. Стародубцева МН. Параметры архитектоники АСМ-карт поверхности эпителиальных клеток карциномы молочной железы MCF-7. Проблемы здоровья и экологии. 2017;(4):60-65. <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1839>
6. Шафорост АС, Воропаев ЕВ, Стародубцева МН, Ачинович СЛ. Метод исследования наномеханических

свойств клеток эпителия желудка с использованием атомно-силовой микроскопии. В: Актуальные проблемы медицины, Т. 4, Гомель, Беларусь: 2019. С. 144–7.

7. Li Q, Kim K-S, Rydberg A. Lateral force calibration of an atomic force microscope with a diamagnetic levitation spring system. *Review of Scientific Instruments.* 2006;77:065105-1–13. <https://doi.org/10.1063/1.2209953>.

8. Воропаев ЕВ, Шафорост АС. Наномеханические свойства поверхности клеток эпителия слизистой оболочки у пациентов с раком желудка. Перспективы розвитку сучасної науки та освіти (частина I), Львів; 2020. С. 48–50.

9. Wang Y, Xu C, Jiang N, Zheng L, Zeng J, Qiu C, et al. Quantitative analysis of the cell-surface roughness and viscoelasticity for breast cancer cells discrimination using atomic force microscopy. *Scanning.* 2016;38:558–63. <https://doi.org/10.1002/sca.21300>

10. Kolwankar KM, Karle NN. A simple method to estimate fractal dimension of mountain surfaces. *ArXiv:14122747 [Physics]* 2014. <https://arxiv.org/pdf/1412.2747.pdf> (accessed January 29, 2021).

References

1. World Health Organization. (2018). World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272596>
2. Rak: informatsionnyy byuleten' VOZ [Elektronnyy detektiv]. [Data obrashcheniya: 28 yanv. 2021]. Rezhim dostupa: (In Russ.). <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Algoritm diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy. Klinicheskiy protokol. Ministerstvo zdравookhraneniya Respubliki Belarus', Minsk, Belarus': Professional'nye izdaniya; 2019. p 97 (In Russ).
4. Zhao Y, Zhang TB, Bao CH, Chen XY, Wang Y, Wang Q. Physical properties of gastrointestinal stromal tumors based on atomic force microscope analysis. *Genet Mol Res.* 2013;12:5774–5785. <https://doi.org/10.4238/2013.November.22.4>
5. Starodubceva MN. Parametry arhitektoniki ASM-kart poverhnosti jepitelial'nyh kletok karcinomy molochnoy zhelezy MCF-7. *Health and Ecology Issues.* 2017;4:60-65. (In Russ). <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1839>

6. Shaforost AS, Voropaev EV, Starodubceva MN, Achinovich SL. Metod issledovaniya nanomexanicheskikh svoystv kletok e'piteliya zheludka s ispol'zovaniem atomno-silovoy mikroskopii. *Aktual'nye problemy mediciny, vol. 4, Gomel'*: 2019, p. 144–7. (In Russ).

7. Li Q, Kim K-S, Rydberg A. Lateral force calibration of an atomic force microscope with a diamagnetic levitation spring system. *Review of Scientific Instruments* 2006; 77: 065105-1-13. <https://doi.org/10.1063/1.2209953>.

8. Voropaev EV, Shaforost AS. Nanomexanicheskie svoystva poverxnosti kletok e'piteliya slizistoy obolochki u pacientov s rakom zheludka. *Perspektivi rozvitku suchasnoy nauki ta osviti (chastina I), L'viv*: 2020, p. 48–50. (In Russ).

9. Wang Y, Xu C, Jiang N, Zheng L, Zeng J, Qiu C, et al. Quantitative analysis of the cell-surface roughness and viscoelasticity for breast cancer cells discrimination using atomic force microscopy. *Scanning.* 2016;38:558–63. <https://doi.org/10.1002/sca.21300>

10. Kolwankar KM, Karle NN. A simple method to estimate fractal dimension of mountain surfaces. *ArXiv: 14122747 [Physics]* 2014. <https://arxiv.org/pdf/1412.2747.pdf> (accessed January 29, 2021).

Информация об авторах / Information About the Authors

Шафорост Александр Сергеевич, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>, e-mail: asofocl@mail.ru

Alexander S. Shaforost, senior researcher at the Research Laboratory of the EI «Gomel State Medical University», ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>, e-mail: asofocl@mail.ru

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., доцент, проректор по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>, e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Ачинович Сергей Леонидович, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5481>, e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

Силин Роман Аркадьевич, исполняющий обязанности заведующего отделением общей патологии № 4 Государственного учреждения здравоохранения «Гомельской областное патологоанатомическое бюро»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3516-522X>, e-mail: romansilin1990@gmail.com

Evgenii V. Voropaev, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Vice-rector for scientific work of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>, e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Sergey L. Achinovich, Cand. Sc. (Medicine), Head of the Pathoanatomical Department of the I «Gomel Regional Clinical Oncology Center»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5481>, e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

Roman A. Silin, Acting as the Head of the Department of General Pathology No.4 of the State Health Institution «Gomel Regional Anatomical Pathology Bureau»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3516-522X>, e-mail: romansilin1990@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шафорост Александр Сергеевич
e-mail: asofocl@mail.ru

Alexander S. Shaforost
e-mail: asofocl@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 09.02.2021
Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021
Accepted / Принята к публикации 19.03.2021