

Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 4. С. 579-583.
Genij Ortopedii. 2022. Vol. 28, no. 4. P. 579-583.

Научная статья

УДК 616.757.7-007.681:616-006-018

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-4-579-583>



Гистологическая характеристика гигантоклеточной опухоли оболочек сухожилий, сочетанной с ладонным фасциальным фиброматозом (случай из практики)

Н.А. Щудло[✉], Т.А. Ступина, Н.С. Мигалкин, Т.Н. Варсегова, И.В. Чиркова, Д.А. Останина

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Наталья Анатольевна Щудло, nshchudlo@mail.ru

Аннотация

Гигантоклеточная опухоль оболочек сухожилий и ладонный фасциальный фиброматоз относятся к фиброгистиоцитарным заболеваниям. Сведений об их сочетании в доступной литературе нет. **Цель.** Анализ гистологической характеристики гигантоклеточной опухоли оболочек сухожилий, сочетанной с ладонным фасциальным фиброматозом. **Материалы и методы.** История болезни и патоморфологическое исследование операционного материала пациентки М. с рецидивирующим ладонным фасциальным фиброматозом и контрактурой Дюпюитрена V луча правой кисти III степени и новообразованием II пальца правой кисти. **Результаты.** Новообразование с тонкой волокнистой капсулой, пронизано кровеносными сосудами, многие из них имели аномально утолщенные фиброзированные стенки и полностью облитерированные просветы. Клеточный состав опухоли смешанный: фибробластоподобные клетки, малые гистиоциты, сидерофаги, остеокластоподобные гигантские многоядерные клетки, ксантомные и плазматические клетки. Частота митозов менее одного на 10 полей зрения, апоптотические тельца – от нуля до нескольких в поле зрения. В составе фиброматозных тяжей в проекции V луча обнаружены гигантские многоядерные клетки (возможно клетки инородных тел). **Заключение.** Впервые представлен клинический случай гигантоклеточной опухоли оболочек сухожилий, развившейся на фоне длительного рецидивирующего ладонного фасциального фиброматоза. С учётом патоморфологической характеристики операционного материала риск ее рецидивирования и озлокачествления у пациентки М. невелик, однако известная из литературы непредсказуемость гистогенеза данной опухоли является показанием для активного клинического наблюдения.

Ключевые слова: ладонный фасциальный фиброматоз, контрактура Дюпюитрена, гигантоклеточная опухоль оболочек сухожилий, патогистология

Для цитирования: Гистологическая характеристика гигантоклеточной опухоли оболочек сухожилий, сочетанной с ладонным фасциальным фиброматозом (случай из практики) / Н.А. Щудло, Т.А. Ступина, Н.С. Мигалкин, Т.Н. Варсегова, И.В. Чиркова, Д.А. Останина // Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 4. С. 579-583. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-4-579-583. EDN URJKEW.

Original article

Histological characteristics of a giant cell tumor of the tendon sheaths associated with palmar fascial fibromatosis (case report)

N.A. Shchudlo[✉], T.A. Stupina, N.S. Migalkin, T.N. Varsegova, I.V. Chirkova, D.A. Ostanina

Ilyazov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding author: Natalia A. Shchudlo, nshchudlo@mail.ru

Abstract

Giant cell tumor of the tendon sheaths and palmar fascial fibromatosis are both fibrohistiocytic diseases. There is no information about their combination in the available literature. **Aim** To analyze the histological characteristics of a giant cell tumor of the tendon sheath associated with palmar fascial fibromatosis. **Materials and methods** Case history and pathomorphological examination of the surgical material of patient M with recurrent palmar fascial fibromatosis and Dupuytren's contracture of the 5th ray of the right hand in grade 3 and a neoplasm of the 2nd finger of the right hand. **Results** A neoplasm with a thin fibrous capsule, permeated with blood vessels, many of them had abnormally thickened fibrous walls and completely obliterated lumens. The cellular composition of the tumor is mixed: fibroblast-like cells, small histiocytes, siderophages, osteoclast-like giant multinucleated cells, xanthoma and plasma cells. The frequency of mitoses is less than one per 10 fields of view, apoptotic bodies from zero to several per field of view. In the composition of fibromatous cords in the projection of the V beam, giant multinucleated cells (possibly cells of foreign bodies) were found. **Conclusion** For the first time, a clinical case of a giant cell tumor of the tendon sheaths, which developed against the background of a long-term recurrent palmar fascial fibromatosis, is presented. Taking into account the pathomorphological characteristics of the surgical material, the risk of its recurrence and malignancy in patient M. is low. However, the unpredictability of the histogenesis of this tumor known from the literature is an indication for active clinical observation.

Keywords: palmar fascial fibromatosis, Dupuytren's contracture, giant cell tumor of the tendon sheath, pathohistology

For citation: Shchudlo N.A., Stupina T.A., Migalkin N.S., Varsegova T.N., Chirkova I.V., Ostanina D.A. Histological characteristics of a giant cell tumor of the tendon sheaths associated with palmar fascial fibromatosis (case report). *Genij Ortopedii*, 2022, vol. 28, no 4, pp. 579-583. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-4-579-583.

ВВЕДЕНИЕ

Гигантоклеточные опухоли оболочек сухожилий (ГКООС) происходят из синовиальных клеток оболочек сухожилий, синовиальной оболочки суставов и суставных сумок, по расположению могут быть внутри- и внесуставными, а по характеру распространения – локализованными или диффузными [1]. Для кисти характерны локализованные формы [2], причём 80 % ГКООС формируются на пальцах кисти [3], чаще на указательном, реже всего – на большом [4]. Соотношение женщины/мужчины среди пациентов составляет примерно 3/2, пик заболеваемости приходится на пятую декаду жизни [5].

По частоте встречаемости ГКООС занимает второе место после сухожильных ганглиев, и этой опухоли посвящено значительное количество публикаций [6]. Дифференциальная диагностика ГКООС включает более двух десятков опухолей и опухолеподобных заболеваний кисти со сходной клинической картиной [7]. Однако в доступной литературе мы не встретили сведений о сочетании ГКООС с ладонным фасциальным фиброматозом.

Цель – анализ гистологической характеристики гигантоклеточной опухоли оболочек сухожилий, сочетанной с ладонным фасциальным фиброматозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Операционный материал (фиброзно изменённый фрагмент ладонного апоневроза и новообразование) фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, дегидратировали в спиртах восходящей концентрации (от 70° до абсолютного), пропитывали уплотняющей смесью и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм готовили на сан-

ном микротоме фирмы «Riechard» (Германия). Срезы окрашивали гематоксилином–эозином и трихромным методом по Массону. Исследование микропрепаратов и микрофотосъёмку проводили с использованием стереомикроскопа «Axio-Scope A1» с цифровой камерой «AxioCam» в комплекте с программным обеспечением «Zen Blue» (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Презентация клинического случая. Больная М., 66 лет, в ноябре 2021 г. обратилась в клинику реконструктивно-пластической хирургии и хирургии кисти ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» с жалобами на сгибательную деформацию V пальца правой кисти и новообразование II пальца кисти. Со слов пациентки, в детстве перенесла операцию по иссечению ганглиона лучевого сгибателя запястья, более 30 лет назад была оперирована по поводу контрактуры Дюпюитрена, в 2014 году развился рецидив в виде деформации V пальца. В 2019 году на тыльно-локтевой поверхности II пальца появилось новообразование, которое постепенно увеличивалось в размерах. Физикальное обследование выявило подкожный тяж на ладонной поверхности кисти в проекции V луча, стойкую сгибательную контрактуру проксимального межфалангового сустава III степени.

На тыльно-локтевой поверхности II пальца в проекции дистального межфалангового сустава пальпировался узел размерами 1–2 см, распространяющийся на ладонную поверхность пальца. Признаков костной эрозии при рентгенологическом исследовании не выявлено. По данным ультразвукового исследования, в структуре мягких тканей средней фаланги II пальца по медиальной и передне-медиальной поверхности располагалось изоэхогенное аваскулярное однородное образование с гипозоногенным ободком, не спаянное с сухожилиями – интерпретировано как фиброма.

Проведена операция – иссечение фиброзно изменённого ладонного апоневроза правой кисти, артролиз проксимального межфалангового сустава V пальца, чрескостная фиксация V пальца миниаппаратом Илизарова, иссечение новообразования на II пальце правой кисти, невролиз локтевого ладонного сосудисто-нервного пучка II пальца.

Новообразование располагалось на сухожилии глубокого сгибателя II пальца под сосудисто-нервным пучком, который имел атрофичный перерастянутый вид. Опухоль была дольчатой структуры, жёлто-бурого цвета, эластической консистенции, размерами 2 × 1,5 × 1 см (рис. 1).

В послеоперационном периоде достигнуто гладкое раневое заживление, полное разгибание V пальца, нарушений чувствительности не было.

При гистологическом исследовании предсухожильного фиброматозного тяжа ладонного апоневроза выявлены поля плотной соединительной ткани, характерной для резидуальной стадии фиброматоза. В некоторых участках сухожильноподобные фиброматозные тяжи были спрямлены (рис. 2, а), в других – контрактально

извиты (рис. 2, б). Их сопровождали кровеносные сосуды с утолщенными стенками. В составе сухожильноподобных тяжей и прослойках рыхлой соединительной ткани встречались в основном клетки фибробластического дифферона и миофибробласты контрактильного фенотипа, которые на светооптическом уровне могут быть идентифицированы по характерным перекрёстно-полосчатым ядрам (рис. 2, в). Клетки макрофагального типа были единичными, однако среди них встречались гигантские многоядерные клетки (рис. 2, г) – возможно, это клетки инородных тел.

Новообразование имело тонкую хорошо выраженную волокнистую капсулу, было пронизано многочисленными кровеносными сосудами (рис. 3, а), многие из которых имели аномально утолщенные фиброзированные стенки с признаками фиброза и гиалиноза, а некоторые – и полностью облитерированные просветы (рис. 3, б, в). В разных участках опухоли в разной степени выражена коллагенизация её стромы.

Клеточный состав опухоли – смешанный, в нём, наряду с фибробластоподобными клетками, присутствовали малые гистиоциты и более крупные моноклеарные клетки, нагруженные сидерином (рис. 3, б, г), остеокластоподобные многоядерные клетки (рис. 3, г, д, е), ксантомные и плазматические клетки. Изредка встречались фигуры митотического деления – менее одной на 10 полей зрения (рис. 3, д), апоптозные тельца – от 0 до нескольких в поле зрения (рис. 3, е).

На границе опухоли с гиподермой обнаружен кластер из трёх малых телец Фатер-Пачини и нервный ствол в состоянии денервации, периневрита и гибели периневральных клеток (рис. 4).

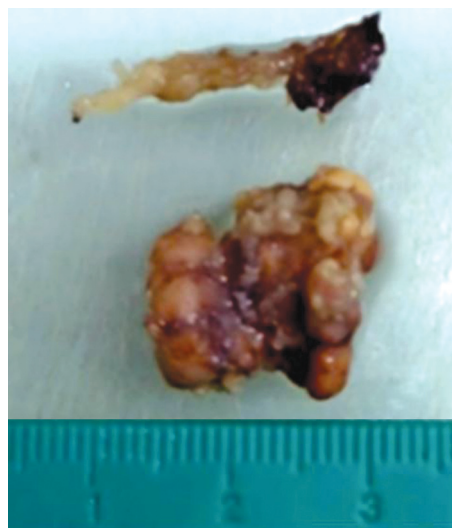


Рис. 1. Макропрепараты. Вверху – предсухожильный тяж фиброзно изменённого ладонного апоневроза V луча кисти, внизу – многодольчатая гигантоклеточная опухоль оболочек сухожилия глубокого сгибателя II пальца

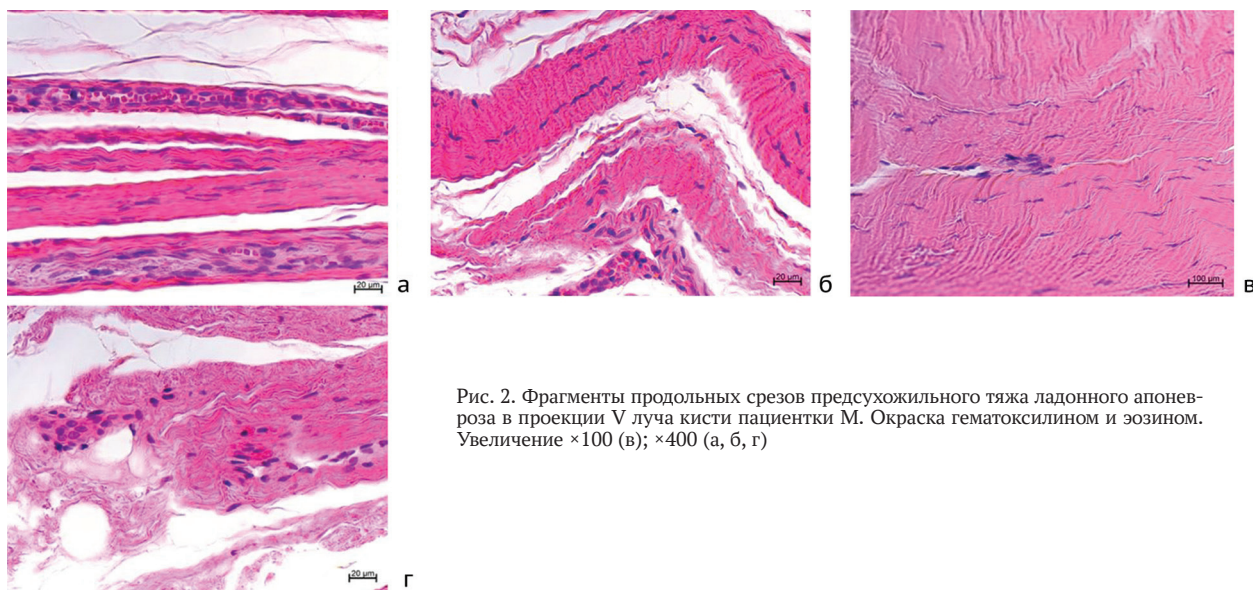


Рис. 2. Фрагменты продольных срезов предсухожильного тяжа ладонного апоневроза в проекции V луча кисти пациентки М. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ (в); $\times 400$ (а, б, г)

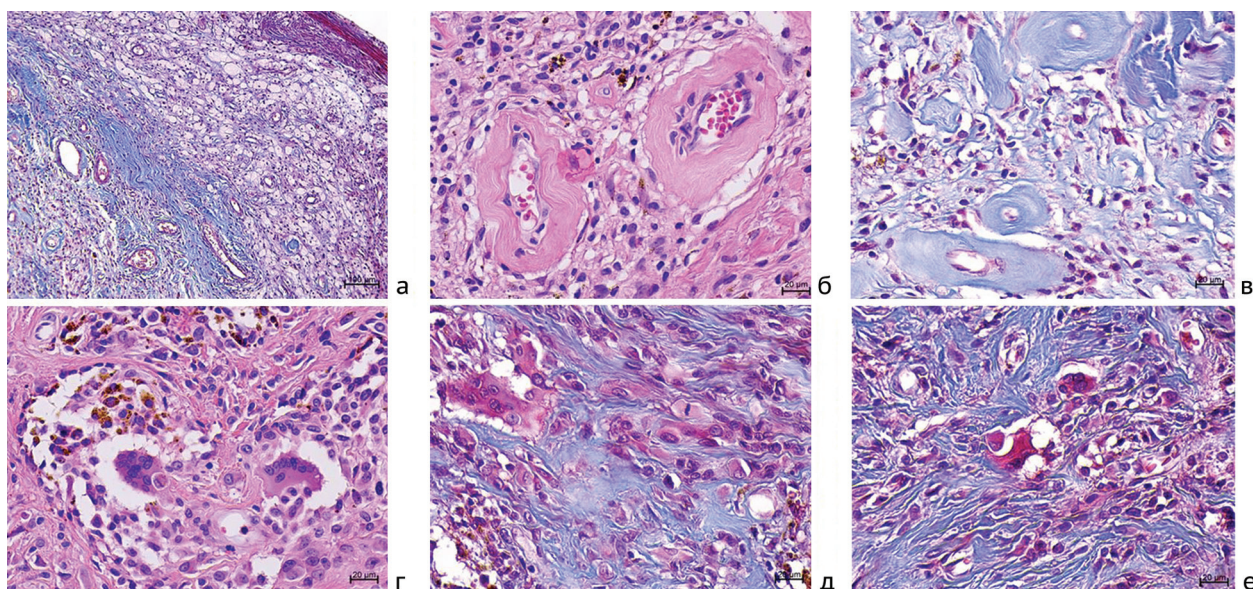


Рис. 3. Клеточно-тканевой состав новообразования II пальца кисти у пациентки М. Окраска трихромным методом Массона (а, в, д, е), гематоксилином и эозином (б, г). Увеличение $\times 100$ (а); $\times 400$ (б, в, г, д, е)

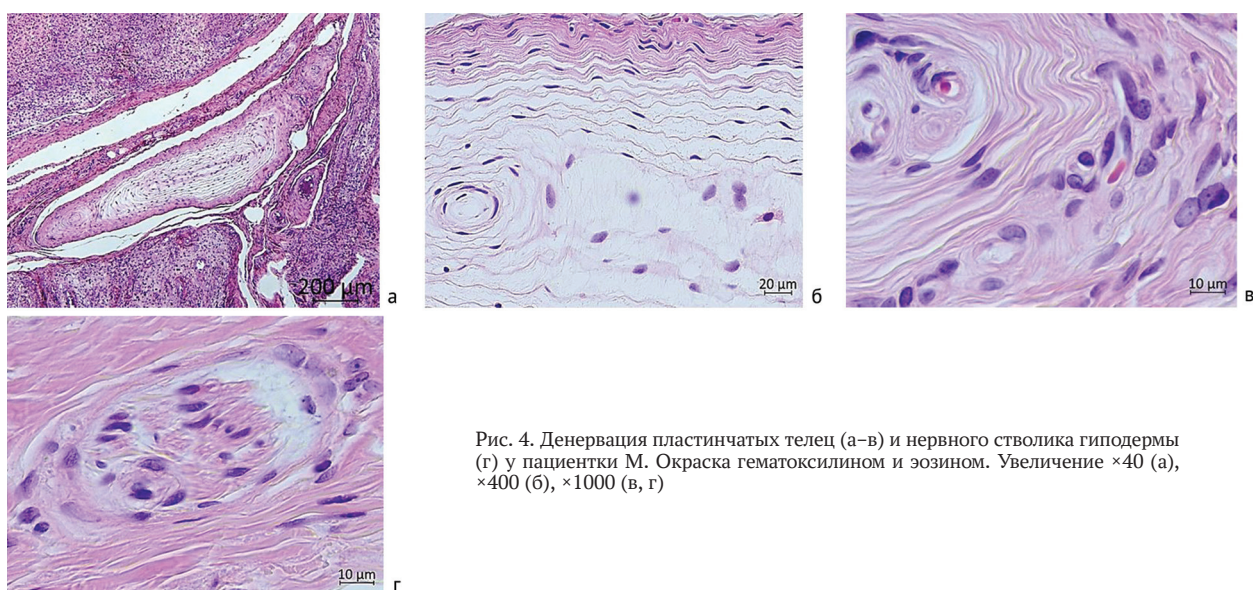


Рис. 4. Денервация пластинчатых телец (а–в) и нервного стволика гиподермы (г) у пациентки М. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 40$ (а), $\times 400$ (б), $\times 1000$ (в, г)

ОБСУЖДЕНИЕ

Разные авторы определяли ГКООС как фиброзную гистиоцитому, пигментированный нодулярный теносиновит, теносиновальную гигантоклеточную опухоль, локализованный нодулярный теносиновит, доброкачественную синовиому и фиброзную ксантому синовии [2, 8, 9, 10, 11]. В литературе на протяжении нескольких десятилетий дискутируется вопрос, является ли ГКООС опухолью или относится к опухолеподобным состояниям. Согласно консенсусальной концепции этиопатогенеза, ГКООС, обладая и неопластическими, и реактивными чертами, характеризуется эффектом пейзажа – неопластические клетки с хромосомными транслокациями и экспрессией макрофагального колониестимулирующего фактора (CSF1) составляют незначительную часть опухоли – от 2 до 16 %, основная масса представлена клетками воспалительного ряда, рекрутированными локальной сверхэкспрессией CSF1 [12]. В нашем наблюдении присутствовали разнообразные клетки макрофагального типа, включая гигантские многоядерные. Макроскопически ГКООС имела характерный вид – жёлтая плотная дольчато-узловая масса, что соответствует описаниям, имеющимся в литературе [8].

ГКООС исходит из оболочек сухожилий и располагается поверхностно, но её экстензии распространяются в дорзальном и вентральном направлении под разные анатомические образования, включая сосудисто-нервные пучки, нередко окружая их, что создаёт технические трудности для радикального щадящего удаления [13]. Нарушения чувствительности, по данным мета-анализа, имеют только 4,57 % (16 из 350) пациентов с ГКООС пальцев [14], однако при этом нет данных об инструментальном исследовании специализированных видов чувствительности. У нашей пациентки отсутствовали клинические признаки нарушений чувствительности, но гистологически выявлены признаки денервации пластинчатых телец и нервных стволиков гиподермы – возможно, в результате сдавления этих структур растущей опухолью. Аналогичные гистологические проявления дистальной компрессионно-ишемической нейропатии обнаружены у всех пациентов с ладонным фасциальным фиброматозом при исследовании большой выборки [15].

Кистевой хирург должен заподозрить ГКООС не только при наличии подкожного новообразования, но и во всех случаях длительного отёка кисти, так как известны случаи неожиданного обнаружения ГКООС при остро начавшемся синовите [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые представлен клинический случай ГКООС, развившейся на фоне длительного рецидивирующего ладонного фасциального фиброматоза. С учётом патоморфологической характеристики операционного

Локализованные ГКООС расцениваются как доброкачественные новообразования, однако проблемой является частое рецидивирование: по данным мета-анализа, рецидивировали 14,8 % ГКООС пальцев [14]. К факторам рецидивирования относят локализацию в области межфаланговых суставов [11], наличие дегенеративных заболеваний суставов, рентгенологические признаки костной эрозии, повышенную митотическую активность [17]. По мнению других авторов, костные вдавления не связаны с риском рецидивирования, низкий риск рецидивирования имеют одиночные опухоли (тип I), повышенный – множественные опухоли (тип II), количество митозов в большинстве ГКООС менее 2 в 10 полях зрения, и этот фактор не значим для рецидивирования [18]. Среди первичных и рецидивирующих ГКООС описаны редкие злокачественные варианты – в мировой литературе опубликованы данные по 49 пациентам, у которых опухоль характеризовалась локально деструктивным ростом, отдалёнными метастазами и смертью [19]. Некоторые авторы относят ГКООС к опухолям с неопределённым гистогенезом [3] – аналогично гигантоклеточной опухоли кости [20].

Независимо от локализации для ГКООС характерен смешанный клеточный состав: малые гистиоциты с округлыми гофрированными ядрами, более крупные мононуклеары с эксцентричными ядрами и обильной эозинофильной цитоплазмой с ободком гемосидерина, остеокластоподобные гигантские многоядерные клетки, ксантоматозные макрофаги и плазматические клетки [19]. Соотношение клеточных типов и степень стромальной коллагенизации могут быть различными.

В представленном нами наблюдении помимо коллагенизации стромы опухоли выражена коллагенизация утолщённых стенок её кровеносных сосудов, причём многие из них были облитерированы. С другой стороны, в составе фиброматозных тяжей в проекции V луча обнаружены гигантские многоядерные клетки. Возможно, эти не совсем обычные признаки обусловлены сочетанием ГКООС с ладонным фасциальным фиброматозом. Выраженное фиброзирование матрикса и сосудов опухоли затруднило её диагностику при ультразвуковом исследовании. В то же время есть основание считать ГКООС переходной опухолью с возможной трансформацией в фиброму [21]. Для дифференциальной диагностики этих ГКООС и фибромы патогистологическая характеристика на светооптическом уровне имеет решающее значение, роль иммуногистохимии и электронной микроскопии невелика [22].

материала риск рецидивирования и озлокачествления опухоли у пациентки М. невелик, однако известный из литературы неопределённый гистогенез ГКООС является показанием для активного клинического наблюдения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Gouin F., Noailles T. Localized and diffuse forms of tenosynovial giant cell tumor (formerly giant cell tumor of the tendon sheath and pigmented villonodular synovitis) // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2017. Vol. 103, No 1S. P. S91-S97. DOI: 10.1016/j.otsr.2016.11.002.
2. Adams E.L., Yoder E.M., Kasdan M.L. Giant cell tumour of the tendon sheath: experience with 65 cases // *Eplasty.* 2012. Vol. 12. P. e50.

3. Monaghan H., Salter D.M., Al-Nafussi A. Giant cell tumour of tendon sheath (localized nodular tenosynovitis): clinopathological features of 71 cases // J. Clin. Pathol. 2001. Vol. 54, No 5. P. 404-407. DOI: 10.1136/jcp.54.5.404.
4. Synovite villonodulaire du poignet. A propos d'un cas chez une adolescente // E. Leneveu, J. Prévot, G. Dautel, P. Lascombes // Ann. Chir. Main Memb. Super. 1994. Vol. 13, No 4. P. 274-277. DOI: 10.1016/s0753-9053(05)80007-9.
5. Lee K.R., Hyun C.L. Tenosynovial giant cell tumor showing severe bone erosion in the finger: case report and review of the imaging findings and their significance // Investig. Magn. Reson. Imaging. 2016. Vol. 20, No 2. P. 127-131. DOI: 10.13104/imri.2016.20.2.127.
6. Lv Z., Liu J. Giant cell tumor of tendon sheath at the hand: A case report and literature review // Ann. Med. Surg. (Lond). 2020. Vol. 58. P. 143-146. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.09.011.
7. Darwish F.M., Haddad W.H. Giant cell tumour of tendon sheath: experience with 52 cases // Singapore Med J. 2008. Vol. 49, No 11. P. 879-882.
8. Hamdi M.F., Touati B., Zakhama A. Giant cell tumour of the flexor tendon sheath of the hand: analysis of 27 cases // Musculosket. Surg. 2012. Vol. 96, No 1. P. 29-33. DOI: 10.1007/s12306-011-0148-1.
9. El ve el bileğinde tendon kilifinin dev hücreli tümörü: 141 hastanın değerlendirilmesi / T. Ozalp, H. Yercan, C. Kurt, O. Ozdemir, E. Coşkunol // Acta Orthop. Traumatol. Turc. 2004. Vol. 38, No 2. P. 120-124.
10. Les tumeurs à cellules géantes des gaines synoviales de la main: à propos de 32 cas / A. Messoudi, S. Fnini, N. Labsaili, S. Ghrib, M. Rafai, A. Largab // Chir. Main. 2007. Vol. 26, No 3. P. 165-169. DOI: 10.1016/j.main.2007.03.008.
11. Reilly K.E., Stern P.J., Dale J.A. Recurrent giant cell tumors of the tendon sheath // J. Hand Surg. Am. 1999. Vol. 24, No 6. P. 1298-1302. DOI: 10.1053/jhsu.1999.1298.
12. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells / R.B. West, B.P. Rubin, M.A. Miller, S. Subramanian, G. Kaygusuz, K. Montgomery, S. Zhu, R.J. Marinelli, A. De Luca, E. Downs-Kelly, J.R. Goldblum, C.L. Corless, P.O. Brown, C.B. Gilks, T.O. Nielsen, D. Huntsman, M. van de Rijn // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2006. Vol. 103, No 3. P. 690-695. DOI: 10.1073/pnas.0507321103.
13. Wakely P.E. Jr., Frable W.J. Fine-needle aspiration biopsy cytology of giant-cell tumor of tendon sheath // Am. J. Clin. Pathol. 1994. Vol. 102, No 1. P. 87-90. DOI: 10.1093/ajcp/102.1.87.
14. Giant cell tumour of tendon sheath of the digits. A systematic review / E. Fotiadis, A. Papadopoulos, T. Svarnas, P. Akritopoulos, N.P. Sachinis, B.E. Chaidis // Hand (N Y). 2011. Vol. 6, No 3. P. 244-249. DOI: 10.1007/s11552-011-9341-9.
15. Щудло Н.А., Костин В.В. Патогенез нейропатии при контрактуре Дюпюитрена // Гений ортопедии. 2019. Т. 25, № 1. С. 58-64. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-1-58-64.
16. Tenosynovitis with acute onset: unexpected giant cell tumour of the tendon sheath / E. Kruithof, D. Baeten, P. Dierckxsens, E.M. Veys, F. De Keyser // Ann. Rheum. Dis. 2002. Vol. 61, No 9. P. 847. DOI: 10.1136/ard.61.9.847.
17. Giant Cell Tumour of the Tendon Sheath: Analysis of 35 Cases and their Ki-67 Proliferation Indexes / R. Bedir, M.S. Balik, I. Sehitoglu, H. Güçer, C. Yurdakul // J. Clin. Diagn. Res. 2014. Vol. 8, No 12. P. FC12-15. DOI: 10.7860/JCDR/2014/10553.5311.
18. Al-Qattan M.M. Giant cell tumours of tendon sheath: classification and recurrence rate // J. Hand Surg. Br. 2001. Vol. 26, No 1. P. 72-75. DOI: 10.1054/jhsb.2000.0522.
19. Malignant Tenosynovial Giant Cell Tumor: The True "Synovial Sarcoma"? A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Cytogenetic Study of 10 Cases, Supporting Origin from Synoviocytes / A. Al-Ibraheemi, W.A. Ahrens, K. Fritchie, J. Dong, A.M. Oliveira, B. Balzer, A.L. Folpe // Mod. Pathol. 2019. Vol. 32, No 2. P. 242-251. DOI: 10.1038/s41379-018-0129-0.
20. Циркулярная резекция локтевой кости при гигантоклеточной опухоли с одномоментной пластикой васкуляризированным фрагментом малоберцовой кости / Б.Ш. Минасов, Э.М. Бикташева, М.М. Валеев, Р.Р. Якупов, Т.Б. Минасов, Т.Р. Мавлютов // Гений ортопедии. 2019. Т. 25, № 3. С. 388-392.
21. Satti M.B. Tendon sheath tumours: a pathological study of the relationship between giant cell tumour and fibroma of tendon sheath // Histopathology. 1992. Vol. 20, No 3. P. 213-220. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1992.tb00959.x.
22. Fibroma and giant-cell tumor of tendon sheath: a case report / K. Batista, H. de Moura, M.I. Lima, K.T. Abe // Orthop. Res. Rev. 2014. Vol. 6. P. 41-46. DOI: 10.2147/ORR.S46531.

Статья поступила в редакцию 01.03.2022; одобрена после рецензирования 25.03.2022; принята к публикации 23.05.2022.

The article was submitted 01.03.2022; approved after reviewing 25.03.2022; accepted for publication 23.05.2022.

Информация об авторах:

1. Наталья Анатольевна Щудло – доктор медицинских наук, nshchudlo@mail.ru;
2. Татьяна Анатольевна Ступина – доктор биологических наук, StupinaSTA@mail.ru, <https://doi.org/0000-0003-3434-0372>;
3. Николай Сергеевич Мигалкин – mignik45@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7502-5654>;
4. Татьяна Николаевна Варсегова – кандидат биологических наук, varstn@mail.ru;
5. Ирина Владимировна Чиркова;
6. Дарья Андреевна Останина.

Information about the authors:

1. Natalia A. Shchudlo – Doctor of Medical Sciences, nshchudlo@mail.ru;
2. Tatyana A. Stupina – Doctor of Biological Sciences, StupinaSTA@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3434-0372>;
3. Nikolai S. Migalkin – mignik45@mail.ru, <https://doi.org/0000-0002-7502-5654>;
4. Tatyana N. Varsegova – Candidate of Biological Sciences, varstn@mail.ru;
5. Irina V. Chirkova – M.D.;
6. Daria A. Ostanina – M.D.