

DOI: 10.34921/amj.2022.3.016

Bondarenko A.V.,¹Kasapov D.V.,¹Pasieşvili T.M.,²
Jeleznykova H.M.,³Boçarova T.V.,^{4,5}Qarqin V.V.^{4,5}

İNSAN İMMUN ÇATIŞMAZLIĞI OLAN ŞƏXSLƏRDƏ POLİOMAVİRUS İNFEKSİYASI ZAMANI BAŞ BEYNI ZƏDƏLƏNMƏLƏRİNİN MORFOLOJİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

¹Xarkov Milli Tibb Universitetinin İnfeksiyon xəstəliklər kafedrası;

²Xarkov Milli Tibb Universitetinin 3-cü daxili təbabət və endokrinologiya kafedrası;

³Xarkov Milli Tibb Universitetinin 1-ci daxili təbabət kafedrası;

⁴Xarkov Milli Tibb Universitetinin Patoloji anatomiya kafedrası;

⁵Xarkov Beynəlxalq Tibb Universitetinin peşə təmayülü fənlər kafedrası, Xarkov, Ukrayna

Xülasə. HIV-infeksiyalı şəxslərdə poliomavirus infeksiyası ilə əlaqədar olan progressivləşən multifokal leykoensefalopatiyanın morfoloji xüsusiyyətləri tədqiq edilmişdir. Tədqiqat seksion material (baş beyni) üzərində aparılmışdır. Rutin hazırlıqdan və mikropreparatların histoloji boyadılmasından sonra “Olympus BX41” markalı mikroskopda müşahidə və morfometrik tədqiqat aparılmışdır. Vizualizasiya metodundan istifadə edilməklə baş beynində müşahidə edilən dəyişikliklər poliomavirusun müxtəlif növləri və digər etioloji amillərin (JCV, BKV, EBV, T.gondii, C.neoformans) təsirindən törənə bilər ki, bunlar da laboratoriya üsulu ilə müəyyənləşdirilməlidir. JCV və BKV tipli poliomavirusların təsirindən törənən leykoensefalopatiya ilə əlaqədar olan baş beyni zədələnmələri 2-3 mm ölçülü mielinləşmiş zonaların bir-birinə qarışması ilə xarakterizə edilir. Bu dəyişikliklər beynin ağ maddəsinin yuxstakortikal/qabıqaltı sahələsinin əhəmiyyətli dərəcədə zədələnməsi və distrofik dəyişiklikləri ilə müşayiət edilir.

Açar sözlər: JC-virus, BK-virus, poliomavirus infeksiyası, HIV-infeksiya tədqiqat

Ключевые слова: JC-вирус, BK-вирус, полиомавирусная инфекция, ВИЧ-инфекция

Keywords: JC-virus, BK-virus, polyomavirus infection, HIV infection

Бондаренко А.В.¹, Кацапов Д.В.¹, Пасиешвили Т.М.²,
Железнякова Н.М.³, Бочарова Т.В.^{4,5}, Гаргин В.В.^{4,5}

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПОЛИОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ЛИЦ

¹Кафедра инфекционных болезней Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина;

²Кафедра внутренней медицины №3 и эндокринологии Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина;

³Кафедра внутренней медицины №1 Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина;

⁴Кафедра патологической анатомии Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина;

⁵Кафедра профессионально-ориентированных дисциплин, Харьковский международный медицинский университет, Харьков, Украина

Проведено исследование для изучения морфологических особенностей при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, обусловленное полиомавирусной инфекцией у ВИЧ-инфицированных лиц. Исследование было проведено в секционном материале (головной мозг). После рутинной проводки и гистологического окрашивания микропрепараты изучались на микроскопе «Olympus BX41» с последующим морфометрическим исследованием.

Наличие множественных очагов в веществе головного мозга по данным методов нейровизуализации может быть обусловлено наличием ряда этиологических факторов, а именно: JCV, BKV, EBV, *T. gondii*, и *C. neoformans*, что требует обязательного лабораторного подтверждения. Морфологические изменения головного мозга при ПМЛ, обусловленной JCV и BKV, характеризуются зонами демиелинизированных поражений размером 2-3 мм с тенденцией к слиянию, с поражением значительных зон белого вещества и дистрофическими изменениями преимущественно в юкстакортикальной/подкорковой белой веществе.

С момента начала проведения высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных лиц продолжительность их жизни существенно увеличилась [1, 2] и на сегодняшний день долгосрочные прогнозы в отношении этих пациентов более оптимистичны, чем когда-либо ранее [3, 4] особенно в Европе [5]. В тоже время имеются сообщения, что у таких пациентов выявляются признаки ускоренного старения, в том числе нейрокогнитивные реакции [6]. Одной из возможных причин этого может быть развитие мультифокальной лейкоэнцефалопатии (МЛП), часто выявляемой у ВИЧ-инфицированных лиц, возможно связанным с влиянием дополнительных инфекционных агентов [7, 8]. Одним из возможных факторов может быть влияние полиомавирусов JCV и BKV, инфицированность которыми составляет от 60 до 80 % в популяции, а первичная инфекция сопровождается сероконверсией с последующим бессимптомным носительством [9].

Несмотря на широкое инфицирование общей популяции полиомавирусами, клиническое значение имеет инфекция только у лиц с иммунодефицитом, в частности больных ВИЧ/СПИДом [10, 11]. В 85% случаев заболевание манифестирует на фоне развитой ВИЧ-инфекции, а общий показатель среди этой категории пациентов составляет 4-5% [10]. JCV способен поражать олигодендроциты ЦНС с последующим их разрушением, что приводит к фатальной болезни – прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) [11]. Несмотря на достаточно длительное изучение роли полиомавирусов в развитии ПМЛ основная масса работ посвящена прижизненной диагностике и гистогенез данной патологии до конца не описан.

В связи с вышеизложенным целью нашей работы явилось выявление особенностей повреждения головного мозга у лиц с

полиомавирусной инфекцией на фоне ВИЧ-инфекции IV клинической стадии.

Материалы и методы исследования. По данным прижизненного исследования было отобрано 7 ВИЧ-инфицированных пациента в IV клинической стадии (2 мужчины и 5 женщин) в возрасте от 33 до 54 лет с инструментальными признаками ПМЛ (множественные мелкоочаговые поражения белого вещества головного мозга различной локализации, часто облаковидной формы, преимущественно без перифокального отека, по типу субкортикального глиоза). Всем пациентам проводились общеклинические исследования, диагностическая люмбальная пункция, компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга, бактериоскопия спинномозговой жидкости (СМЖ) на наличие *Mycobacterium tuberculosis* и *Cryptococcus neoformans*, ИФА крови на количественное определение IgM и IgG к HSV, *M. tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, а также молекулярно-генетическое исследование СМЖ для определения ДНК HSV, VZV, EBV, CMV, HHV-6, *M. tuberculosis*, *T. gondii* и полиомавирусов BK и JC. *C. neoformans* был обнаружен в СМЖ микроскопически в одном случае. Методом полимеразной цепной реакции СМЖ было обнаружено ДНК *T. gondii* в 2 случаях (28,6 %), EBV в 3 случаях (42,9 %), JCV и BKV по одному случаю (14,3 %).

Для морфологического исследования использовали секционный материал (головной мозг) ВИЧ-положительных пациентов с ПМЛ и прижизненной детекцией JCV и BKV в СМЖ. Фиксация материала производилась в 10% нейтральном забуференном формалине, после чего отобранные образцы заливались парафином. На следующем этапе из подготовленных парафиновых блоков делались срезы толщиной 5×10^{-6} м. После гистологического окрашивания микропрепараты изучались на микроскопе «Olympus BX41» с последующим морфологическим анализом [12].

Результаты исследования. При гистологическом исследовании тканей головного мозга было определено наличие васкулита сосудов микроциркуляторного русла с формированием фибриновых тромбов. Отмечается периваскулярное накопление клеток воспалительного происхождения (рис. 1а), отек головного мозга (рис. 1б), появление микрокальцификатов (рис. 1а, 2а). В каждом случае выявляются зоны демиелинизированных поражений размером

примерно 2-3 мм с тенденцией к слиянию между ними и образованием значительных по площади поражений белого вещества (рис. 1в). Дистрофические изменения и демиелинизация более развиты в глубоких участках белого вещества, тогда как в кортикальных и подкорковых зонах патологические изменения были менее выражены (рис. 1г).

Небольшие участки демиелинизации наблюдаются преимущественно в юстакортикальном/подкорковом белом веществе и в кортикальных областях головного мозга везде, включая правую и левую лобную, теменную, височную и затылочную доли, с поражением нейронов в которых наблюдается хроматолиз (рис. 2а-в). Большинство небольших демиелинизирующих поражений присутствуют локально в кортикомедулярном соединении, а демиелинизирующие поражения распространяются на более глубокие слои белого вещества и наблюдаются в относительно ограниченных областях (рис. 2в).

В лобно-теменной доле множественные

демиелинизирующие поражения распространяются глубже к белому веществу, а некоторые повреждения – к мозолистому телу. Небольшие демиелинизирующие поражения также выровнены с клауструмом, но эти поражения отличаются от больших демиелинизированных поражений в лобно-теменных долях. В височной доле небольшие демиелинизирующие поражения также диффузно разбросаны в юстакортикальном/подкорковом участке, но они почти не распространяются на глубокое белое вещество. Аксональные волокна, тянущиеся к мозолистому телу, демиелинизированы, тогда как миелиновые оболочки, тянущиеся к внутренней капсуле, без видимых признаков поражения. В отличие от других участков большинство демиелинизированных аксонов фрагментировано с инфильтрацией многочисленных миелиновых макрофагов, которые остаются в этих зонах. Морфологически измененные элементы олигодендроглии определяются на границах

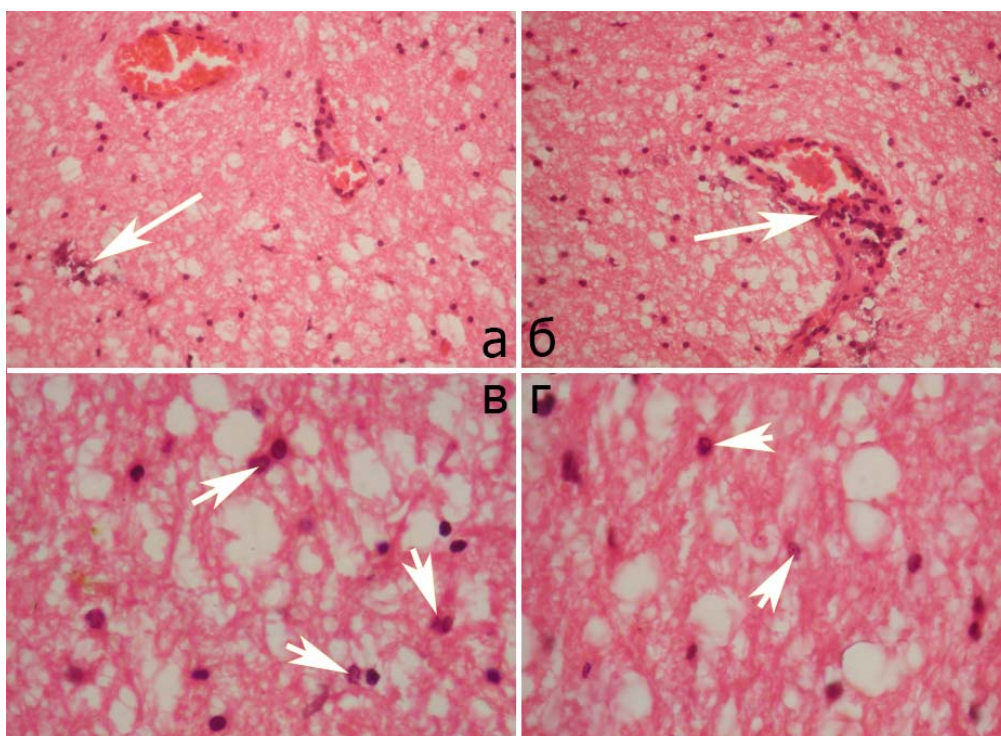


Рис 1. Гистологическое исследование тканей головного мозга: а) признаки васкулита сосудов микроциркуляторного русла. Полнокровные сосуды. Формирование микрокальцификатов (на стрелке). Отек головного мозга, $\times 400$; б) васкулит МЦР. Формирование фибринового тромба. Периваскулярное скопление клеток воспалительного происхождения (на стрелке). Отек головного мозга, $\times 400$; в, з) дистрофическая трансформация олигодендроцитов (на стрелке). Маргинация хроматина. Формирование очагов демиелинизации, $\times 1000$. Окраска гематоксилином и еозином.

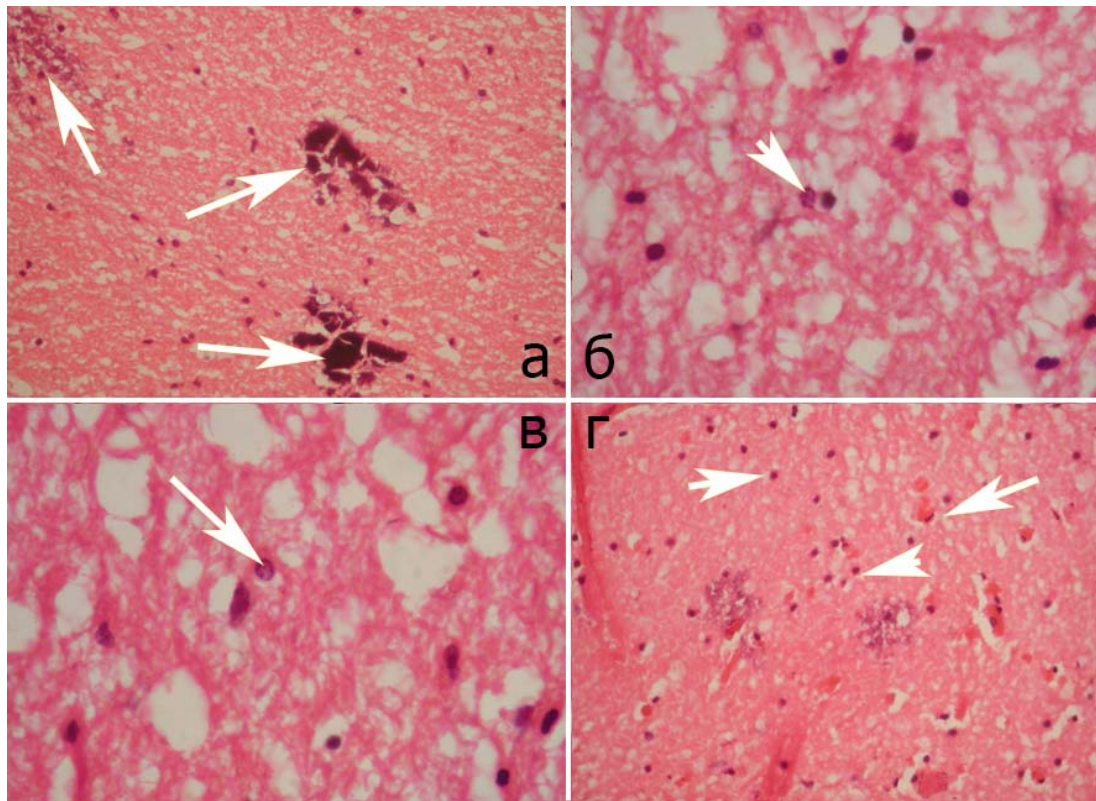


Рис. 2. Гистологическое исследование тканей головного мозга: а) наличие микрокальцификатов (на стрелке) на разных стадиях развития на фоне дистрофических изменений микроглии и отека головного мозга, x400; б, в) дистрофическая трансформация олигодендроцитов. Маргинация хроматина (на стрелке) с виropатическими изменениями. Демиелинизация, x1000; г) дистрофия олигодендроцитов. Формирование микрокальцификатов. Отек головного мозга (на стрелке), x400. Окраска гематоксилином и еозинном.

расширяющихся поражений. Ядра олигодендроглиально-подобных клеток относительно небольшие, а некоторые клетки содержат точечные включения, описанные как ранние признаки инфекции JCV. Внутрядерные признаки с точечными структурами могут свидетельствовать о наличии JCV-инфицированных клеток на ранней стадии; однако типичные JCV-инфицированные клетки с амфобильными вирусными включениями в заметно увеличенных ядрах еще не определяются (рис. 2г).

Обсуждение. Неравномерное распределение демиелинизирующих поражений может указывать на поражение специфических нервных волокон или трактов. В частности, неравномерное поражение дорсальных областей среднего мозга по признакам выраженности дистрофических изменений, при том, что двусторонние глазодвигательные ядра, медиальный продольный пучок и верхний перекрест мозжечка были без патологических изменений. Также неравномерность поражений наблюдалась в покрове

моста. В базилярном участке моста понтомозжечковые волокна были с признаками выраженной дистрофии с распространением к белому веществу мозжечка. Продольные волокна моста были также сильно повреждены. Демиелинизирующие поражения в базилярных участках моста не были сопряжены с поражениями моста, а медиальный лемнис был хорошо сохранен между двумя демиелинизирующими поражениями. Это указывает на то, что базилярные участки моста и покровы вовлечены в распространение патологического процесса по ходу нервных путей [13, 14]. Поражения охватывают базальные ганглии и зубчатые ядра мозжечка. При оценке базальных отделов обращает на себя двустороннее поражение латеральных областей, включая вентральное задне-латеральное ядро, несмотря на менее выраженные дистрофические изменения наблюдаемые в дорзо-медиальном ядре.

В белом веществе мозжечка наблюдались выраженные поражения вплоть до исчезно-

вения зубчатых ядер. Нейроны в этих поражениях с признаками дистрофических изменений, их количество уменьшено. Даже на фоне незначительных демиелинизирующих поражений наблюдается периваскулярный и паренхиматозный отек. Олигодендроглиально-подобные клетки с небольшими, но разбухшими ядрами локализуются вокруг микрофокальных очагов демиелинизации.

Успехи противовирусной терапии последних лет позволяют разрабатывать мероприятия направленные на улучшение качества жизни больных, живущих с ВИЧ/СПИДом за счет более точной и ранней диагностики прогрессирования заболевания [15], в том числе это требует обращения внимание на развитие ПМЛ, обусловленной вирусами ВК и JC.

Совершенствование существующих и создание новых более адекватных протоколов диагностики и лечения ПМЛ, обусловленной вирусами ВК и JC требует дальнейшего изучения с проведением многосторонних исследований [16]. Одним из таких путей является разработка ранних методов диагностики направленных на сокращение средств на специфическую диагностику ПМЛ, обусловленной вирусами ВК и JC и уменьшение стоимости лечения за счет сокращения сроков пребывания больных на стационарном лечении [17, 18].

Степень гистологически определяемой демиелинизации и воспаления также вариабельна. В некоторых случаях наблюдается бледность миелина, тогда как в других наблюдается заметная дегенерация, связанная с повреждением аксонов и появлением многочисленных пенистых макрофагов, содержащих фагоцитолитические липиды или остатки миелина. Такие поражения расцениваются как «выгоревшие» и часто наблюдаются в случаях, связанных со СПИДом. Широкое распространение выжженных поражений может означать пролонгированную выживаемость одновременно с успешным лечением. Воспалительная реакция обычно скудная; однако может присутствовать тяжелое воспаление, включая выраженную интрапаренхиматозную и периваскулярную инфильтрацию макрофагами и Т-лимфоцитами. Этиологией прогресси-

рующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии является литическая инфекция JC-вируса, приводящая к разрушению миелиновых оболочек. Таким образом, обнаружение глиальных клеток, содержащих включения вируса JC, имеет важное значение для патологической диагностики. Характерные клетки обычно видны на периферии демиелинизирующих поражений, если очаги хорошо разграничены [19].

Невропатология прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии разошлась с расширенным клиническим спектром основного заболевания с воспалительным процессом [20]. Тем не менее, исследования биологии вируса JC продвинули наше понимание этого демиелинизирующего заболевания. Ядерные вирусные включения в виде либо полных, либо точечных включений присутствуют в увеличенных ядрах глиальных клеток, а ПМЛ идентифицированы как внутриядерная мишень вирусной инфекции JC. Мы надеемся, что будущие исследования ПМЛ могут дать ключ к пониманию того, как судьба определяется в клетках, инфицированных вирусом JC, а также понимание литической инфекции или злокачественной трансформации, опосредованной вирусом JC, учитывая, что воспалительные процессы могут иметь самую разнообразную локализацию [21, 22] с неясными этиологическими факторами [23, 24] и последствиями [25].

Выводы

1. Наличие множественных очагов в веществе головного мозга по данным методов нейровизуализации может быть обусловлено наличием ряда этиологических факторов, а именно: JCV, ВКV, EBV, *T. gondii*, и *C. neoformans*, что требует обязательного лабораторного подтверждения.

2. Морфологические изменения головного мозга при ПМЛ, обусловленной JCV и ВКV, характеризуются зонами демиелинизированных поражений размером 2-3 мм с тенденцией к слиянию, с поражением значительных зон белого вещества и дистрофическими изменениями преимущественно в юстакортикальной/подкорковой белой веществе.

REFERENCES

1. Shepherd L., Borges Á., Ledergerber B. et al. Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the ageing population. *HIV Med.* 2016;17(8):590-600. doi:10.1111/hiv.12359
2. Grint D., Peters L., Rockstroh J.K. et al. Liver-related death among HIV/hepatitis C virus-co-infected individuals: implications for the era of directly acting antivirals. *AIDS.* 2015;29(10):1205-1215. doi:10.1097/QAD.0000000000000674
3. Chumachenko D., Chumachenko T. Intelligent Agent-Based Simulation of HIV Epidemic Process // *Adv Intell Sys Comput.* 2020;1020:175-188. doi: 10.1007/978-3-030-26474-1_13
4. Pelchen-Matthews A., Ryom L., Borges Á.H. et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort. *AIDS.* 2018;32(16):2405-2416. doi:10.1097/QAD.0000000000001967
5. Trullas J.C., Mocroft A., Cofan F. et al. Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients: a European survey. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(5):582-589. doi:10.1097/QAI.0b013e3181efbe59
6. Polyvianna Y., Chumachenko D., Chumachenko T. Computer aided system of time series analysis methods for forecasting the epidemics outbreaks. 2019 15th International Conference on the Experience of Designing and Application of CAD Systems, CADSM 2019:1-4. doi: 10.1109/CADSM.2019.8779344
7. Lytvynenko M., Bondarenko A., Gargin V. The effect of alcohol on ovarian state in HIV-infected women // *Azerbaijan Med J.* 2021(1):61-68. doi:10.34921/amj.2021.1.008
8. Tan S.K., Koranik I. JC, BK and other polyomaviruses: Progressive multifocal leucoencephalopathy. In: Bennet J.E., Dolin R., Blaser M.J., editors. *Mandel, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases*, 8th ed. New York: Saunders; 2015. P. 1574-89
9. Bondarenko A.V., Pokhil S.I., Lytvynenko M.V. et al. Anaplasmosis: experimental immunodeficient state model // *Wiad Lek.* 2019;72(9 cz 2):1761-1764.
10. Pokhil S.I., Bondarenko A.V., Bocharova T.V. et al. Implementation and analysis of Babesia immunoassay testing // *Pol Merkur Lekarski.* 2020;48(285):170-173.
11. Corbridge S.M., Rice R.C., Bean L.A. et al. JC virus infection of meningeal and choroid plexus cells in patients with progressive multifocal leucoencephalopathy // *J Neurovirol.* 2019;25(4):520-524. doi:10.1007/s13365-019-00753-y
12. Gargin V., Radutny R., Titova G. et al. Application of the computer vision system for evaluation of pathomorphological images. 2020 IEEE 40th International Conference on Electronics and Nanotechnology, ELNANO 2020 - Proceedings; 2020. 469-473, doi: 10.1109/ELNANO50318.2020.9088898.
13. Morgese M.G., Bove M., Di Cesare Mannelli L. et al. Precision Medicine in Alzheimer's Disease: Investigating Comorbid Common Biological Substrates in the Rat Model of Amyloid Beta-Induced Toxicity // *Front Pharmacol.* 2022;12:799561. doi: 10.3389/fphar.2021.799561.
14. Morgese M.G., Schiavone S., Bove M. et al. Sub-chronic celecoxib prevents soluble beta amyloid-induced depressive-like behaviour in rats // *J Affect Disord.* 2018 Oct 1;238:118-121. doi: 10.1016/j.jad.2018.05.030.
15. Lytvynenko M., Gargin V. Triple-negative transformation of the endometrium, cervix and breast in the background of immunodeficiency // *Med Perspekt* 2022;27(2): 119-124.
16. Kon K., Rai M. Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches. *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches*; 2016. p. 1-413.
17. Schenström A., Rönnerberg S., Bodlund O. Mindfulness-Based Cognitive Attitude Training for Primary Care Staff: A Pilot Study. *Complement Health Pract Rev* 2006;11(3):144-152.
18. Duzhiy I., Popadynets V., Nikolaienko A. et al. Hypertensive ulcer of lower extremity (Martorell's syndrome): clinical case with the treatment improvement. *Bangladesh Journal of Medical Science.* 2017;16(2):325-8. DOI: 10.3329/bjms.v16i2.31212
19. Shishido-Hara Y. Progressive multifocal leucoencephalopathy and promyelocytic leukemia nuclear bodies: a review of clinical, neuropathological, and virological aspects of JC virus-induced demyelinating disease // *Acta Neuropathol.* 2010;120(3):403-417. doi:10.1007/s00401-010-0694-x
20. Nechyporenko A.S., Alekseeva V.V., Sychova L.V. et al. Anatomical prerequisites for the development of rhinosinusitis // *Lek Obz* 2020;6(10):334-338.
21. Romaniuk A., Lyndin M., Lyndina Y. et al. Changes in the hematopoietic system and blood under the influence of heavy metal salts can be reduced with vitamin E. *Turk Patoloji Derg* 2018;34(1):73-81. doi: 10.5146/tjpath.2017.01412
22. Ludwicki J.K., Góralczyk K., Struciński P. et al. Hazard quotient profiles used as a risk assessment tool for PFOS and PFOA serum levels in three distinctive European populations // *Environ Int.* 2015;74:112-118. doi:10.1016/j.envint.2014.10.001
23. Kolupayev S.M., Yaroslavska J.J., Mikhailenko N.M. et al. Etiopathogenesis of stone formation of combined localization // *Azerbaijan Med J* 2021(4):50-56.
24. Lytvynenko M.V., Narbutova T.Y., Vasylyev V.V. et al. Indicators of proliferative activity of endometrium in women with immunodeficiency // *Azerbaijan Med J* 2021(2):53-60. doi: 10.34921/amj.2021.2.008
25. Smiyan O., Lyndin M., Romaniuk O. et al. The case of undiagnosed immunodeficiency in child from mother with leukaemia anamnesis // *Interv Med Appl Sci.* 2018 Dec;10(4):216-221. doi: 10.1556/1646.10.2018.46.

**Bondarenko A.V.¹, Katsapov D.V.¹, Pasiieshvili T.M.²,
Zhelezniakova N.M.³, Bocharova T.V.^{4,5}, Gargin V.V.^{4,5}**

**MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF CEREBRAL INJURY IN
POLYOMAVIRUS INFECTION IN HIV-POSITIVE INDIVIDUALS**

¹*Department of Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;*

²*Department of Internal Medicine №3 and Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;* ³*Department of Internal Medicine №1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;*

⁴*Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;*

⁵*Department of Professionally Oriented Disciplines, Kharkiv International Medical University, Kharkiv, Ukraine*

Summary. The article presents information about the study of morphological features in progressive multifocal leukoencephalopathy caused by polyomavirus infection in HIV-infected individuals. A study of sectional material (the brain) was carried out. After routine proceeding and histological staining, the slides were studied under Olympus BX41 microscope, followed by a morphometric examination.

According to neuroimaging methods, the presence of multiple foci in the brain may be caused by the presence of several etiological factors: JCV, BKV, EBV, *T. gondii*, and *C. neoformans*, which requires mandatory laboratory confirmation. Morphological changes in the brain in PML caused by JCV and BKV are characterized by areas of demyelinated lesions 2-3 mm in size with a tendency to merge, with significant areas of white matter affected and degenerative changes predominantly in the juxtacortical/subcortical white matter.

Автор для корреспонденции:

Гаргин Виталий Витальевич, профессор кафедры патологической анатомии Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина

E-mail: vitgarg@ukr.net

Author for correspondence:

Gargin Vitaliy, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

E-mail: vitgarg@ukr.net