

УДК 616.37-091.8:[616.37-006.6+616.37-002-036.1]

В. А. Туманский, А. В. Евсеев, И. С. Коваленко

Количественные показатели экспрессии стромальных маркеров в поджелудочной железе при протоковой аденокарциноме и хроническом панкреатите

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: поджелудочная железа, карцинома, панкреатит, строма.

Дифференциальная диагностика между протоковой аденокарциномой поджелудочной железы и хроническим панкреатитом с тяжелым фиброзом стромы зачастую осложняется тем, что богатая десмопластическая строма опухоли имитирует распространенные очаги фиброза при панкреатите. С целью количественного определения экспрессии стромальных маркеров в десмопластической строме протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и очагах тяжелого фиброза при хроническом панкреатите у 60 больных методами иммуногистохимии и цифровой фотоморфометрии изучены показатели относительной площади экспрессии α -SMA, десмина, фибронектина и коллагенов I и III типов. Установлены достоверные различия в количественной экспрессии этих маркеров в десмопластической строме протокового рака и в зонах тяжелого фиброза при хроническом панкреатите, что может быть использовано в дифференциальной биопсийной диагностике этих заболеваний.

Кількісні показники експресії стромальних маркерів у протоковій аденокарциномі підшлункової залози та хронічному панкреатиті

В. О. Туманський, А. В. Євсєєв, І. С. Коваленко

Диференційна діагностика між протоковою аденокарциномою підшлункової залози та хронічним панкреатитом із тяжким фіброзом стромі часто ускладнюється тим, що рясна десмопластична строма пухлини імітує поширені ділянки фіброзу при панкреатиті. З метою кількісного визначення експресії стромальних маркерів у десмопластичній стромі протокової аденокарциноми підшлункової залози та ділянках тяжкого фіброзу при хронічному панкреатиті у 60 хворих методами імуногістохімії та цифрової фотоморфометрії вивчені показники відносної площі експресії α -SMA, десмину, фібронектину та колагенів I і III типів. Встановили вірогідні відмінності в кількісній експресії цих маркерів у десмопластичній стромі протокового раку та в зонах тяжкого фіброзу при хронічному панкреатиті, що може використовуватися в диференційній біопсійній діагностиці цих захворювань.

Ключові слова: підшлункова залоза, карцинома, панкреатит, строма.**Патологія.** – 2015. – №2 (34). – С. 26–30

Quantitative indexes of stromal markers expression in the pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis

V. A. Tumanskiy, A. V. Evseyev, I. S. Kovalenko

Differential diagnosis between pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis with severe fibrosis of the stroma is often complicated by the fact that the rich desmoplastic tumor stroma imitates diffuse foci of fibrosis in pancreatitis.

Aim. In order to quantify the expression of stromal markers in desmoplastic stroma of pancreatic ductal adenocarcinoma and foci of severe fibrosis in chronic pancreatitis in 60 patients relative area of expression of α -SMA, desmin, fibronectin, and collagen types I and III was studied by immunohistochemistry and digital photomorphometry.

Results. There were significant differences in the quantitative expression of these markers in the desmoplastic stroma of ductal carcinoma and in areas of severe fibrosis in chronic pancreatitis, which can be used in the differential biopsy diagnosis of these diseases.

Key words: Pancreas, Carcinoma, Pancreatitis, Stromal Cells.**Pathologia.** 2015; №2 (34): 26–30

Протоковая аденокарцинома (ПА) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль поджелудочной железы (ПЖ), на долю которой приходится 85–90% всех панкреатических опухолей [12]. Микроскопически ПА ПЖ характеризуется хорошо развитыми протоковыми структурами, которые в той или иной степени напоминают нормальные панкреатические протоки, окруженные большим количеством стромы с характерной выраженной десмопластической реакцией [5,7]. Патоморфологическая диагностика осложняется тем, что иногда опухолевые протокоподобные структуры выглядят настолько высокодифференцированными,

что их трудно отличить от неопухолевых протоков или тубулярных комплексов при хроническом панкреатите (ХП), а богатая десмопластическая строма имитирует распространенные очаги фиброза при ХП [3].

В современной литературе имеются данные об экспрессии некоторых маркеров в десмопластической строме ПА ПЖ [2,4,8] и их роли в развитии панкреатического рака [6,9–11]. Однако данные о количественных показателях уровней экспрессии стромальных маркеров в ПА ПЖ пока не опубликованы. Ранее нами [1] были показаны особенности экспрессии основных фиброгенных маркеров при ХП. В то же время определение

достоверных различий экспрессии стромальных маркеров в десмопластической строме ПА ПЖ и в зонах выраженного фиброза при ХП может быть полезным при дифференциальной диагностике рака ПЖ протокового генеза и ХП с тяжелым фиброзом стромы в небольших по размеру трепанобиоптатах ПЖ.

Цель работы

Количественное определение относительной площади экспрессии основных стромальных маркеров в десмопластической строме протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и очагах тяжелого F3 панкреатического фиброза при хроническом панкреатите.

Материалы и методы исследования

Комплексное патогистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проведено на послеоперационном материале 30 пациентов в возрасте от 51 до 68 лет, больных ПА ПЖ, а также на материале, полученном при интраоперационных панкреатобиопсиях у 30 пациентов в возрасте от 48 до 70 лет, больных ХП с тяжелым фиброзом ПЖ. Кусочки ткани из головки, тела и хвоста ПЖ фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине и заливали в парафин. На прецизионном ротационном микротоме Microm HM 340E (Thermo Scientific, США) изготавливали срезы толщиной 4 мкм, которые монтировали на обычные предметные стекла для обзорной микроскопии и на адгезивные предметные стекла SuperFrost Plus (Menzel Glaser, ФРГ) для последующего ИГХ маркирования. При обзорной микроскопии препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли основные патогистологические изменения в ПЖ, характерные для ПА и ХП; в микропрепаратах, окрашенных по ван Гизону и Массон-триколор, анализировали выраженность фиброза ПЖ.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проведено по стандартной методике [4] с использованием моноклональных мышечных первичных антител *Smooth Muscle Actin (Clone 1A4)* против α -изоформы гладкомышечного актина (α -SMA), *Desmin (Clone D33)* против десмина, моноклональных кроличьих антител *Collagen I, Clone RAH C11-0,1* против коллагена I типа и *Collagen III, Clone RAH C33* против коллагена III типа (Имтек, РФ) и поликлональных кроличьих антител *Fibronectin* против фибронектина (DAKO, США). Для этого после депарафинации и высокотемпературной демаскировки антигенов в Трис-ЭДТА буфере с pH=9 проводили инкубацию с первичными антителами согласно рекомендациям фирмы-производителя и визуализацию ИГХ-реакции с помощью системы детекции EnVision FLEX с диаминобензидином (DAKO, США). Срезы докрашивали гематоксилином Майера, заключали в бальзам и проводили оценку результатов ИГХ-реакции с фотодокументацией с помощью микроскопа Axioptan 2 (Carl Zeiss, ФРГ) и цифровой фотокамеры C5060WZ (Olympus, Япония). Для морфометрического исследования в каждом случае фотографировали 10 полей зрения, в которых отсутствовали опухолевые клетки, ацинарная ткань и панкреатические протоки. Для унификации

полученных данных фотосъемку проводили в стандартизованных условиях: увеличение микроскопа x200, цветовая температура освещения 3200 К, параметры фотокамеры F3.2 (диафрагма), 1/400 (выдержка), ISO 100 (светочувствительность), баланс белого в одно касание.

Количественное определение уровня экспрессии исследуемых стромальных маркеров проведено с помощью медицинской программы обработки цифровых изображений ImageJ с использованием встроенного плагина Colour Deconvolution и схемы анализа окрашивания «H DAB» (гематоксилин+DAB) в автоматическом режиме. По стандартной шкале яркости уровень экспрессии маркеров количественно градуировали в условных единицах оптической плотности (от 0 – белый до 255 – черный) и разбивали на 4 категории: негативная реакция – 0–20 единиц; слабый уровень экспрессии – 21–50 единиц; умеренный уровень – 51–100 единиц; высокий уровень экспрессии – более 100 единиц. Для морфометрического измерения относительной площади, занимаемой иммунопозитивными структурами, в отфильтрованном DAB-канале изображения устанавливали стандартный порог чувствительности (инструмент «Threshold») для сегментации изображения, которая предусматривает разделение всех пикселей изображения на два типа: черные и белые. Далее проводили вычисление относительной площади, занимаемой иммунопозитивными структурами, как процентного соотношения числа пикселей цифрового изображения положительной ИГХ-реакции (черных) к общему числу пикселей в изображении.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере в программе «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., США, лицензия № AXXR712D833214FAN5). Вычисляли среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ). Корреляционную связь определяли с расчетом коэффициента Пирсона. Достоверность отличий сравниваемых величин определяли с помощью критерия Стьюдента (T). Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Патогистологические, ИГХ и морфометрические исследования показали, что в десмопластической строме ПА ПЖ и в зонах тяжелого F3 фиброза при ХП экспрессируется ряд клеточных и фибриллярных маркеров.

При ИГХ исследовании материала больных ПА ПЖ установлено, что в десмопластической строме опухоли определяется большое количество активированных α -SMA+ панкреатических звездчатых клеток (ПЗК). Для стромального компонента ПА ПЖ характерным является выраженное α -SMA-иммунопозитивное окрашивание как звездчатых клеток и их отростков, так и частично – фибриллярного компонента десмопластической стромы. В отличие от неактивных ПЗК, локализованных вокруг долек ПЖ и во внешнем слое стенки главного панкреатического протока, активированные α -SMA-позитивные ПЗК играют ключевую роль в формировании десмопластической стромы ПА ПЖ, что отмечено также другими исследователями [2,5]. Они секретируют

большое количество протеинов внеклеточного матрикса (фибронектин, тубулин, ламинин, коллаген I, III и IV типов), а также протеины промежуточных филаментов (десмин, глиофибрилярный кислый протеин, виментин и нестин) [5].

Нами установлено, что десмопластическая строма ПА ПЖ является фибронектин-позитивной. Фибронектин синтезируется практически всеми видами клеток и присутствует в ПЖ в нерастворимой форме в виде фибриллярной сети на клеточной поверхности и во внеклеточном матриксе. Он связывается с агрегирующимися проколлагеновыми фибриллами и меняет кинетику образования фибрилл в перичеллюлярном матриксе. При ИГХ исследовании в десмопластической строме ПА ПЖ выявляется фибронектин-иммунопозитивное диффузное окрашивание внеклеточного матрикса слабой и умеренной интенсивности, а также умеренное иммунопозитивное окрашивание фибриллярных структур.

Десмин является белком промежуточных филаментов. Паттерн его экспрессии в десмопластической строме ПА ПЖ сходный с таковым для α -SMA, однако характеризуется меньшей интенсивностью иммуноокрашивания активированных ПЗК и фибриллярного компонента опухолевой стромы, что также было показано С. Garcia-Pravia et al. [8].

Коллагены I и III типов относятся к так называемым «фибрилярным» коллагенам, присутствующим во многих органах человека. В наших исследованиях установлено: десмопластическая строма ПА ПЖ отличается выраженным иммуноокрашиванием коллагена III типа и одновременно является слабо- и умеренно-позитивной на коллаген I типа. Данные, полученные другими авторами [5,9], также указывают на то, что коллагены – основной экстрацеллюлярный компонент стромы ПА ПЖ.

При ИГХ исследовании материала больных ХП установлено, что в зонах тяжелого F3 панкреатического фиброза сосредоточено очень большое количество активированных ПЗК, экспрессирующих α -SMA и десмин. Также в этих зонах обнаружено значительное накопление фибронектина, который в избытке синтезируется активированными ПЗК. Паттерн ИГХ окрашивания

фибрилярных коллагенов в зонах тяжелого F3 панкреатического фиброза сходен с таковым в десмопластической строме ПА ПЖ.

С помощью цифровой фотоморфометрии установлены достоверные различия в экспрессии исследуемых клеточных и фибриллярных маркеров в строме ПА ПЖ и в зонах тяжелого F3 фиброза при ХП (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, площадь α -SMA+ активированных ПЗК в десмопластической строме ПА ПЖ более чем в 1,5 раза статистически достоверно превышает аналогичный показатель в зонах тяжелого F3 панкреатического фиброза при ХП, а площадь десмин-позитивных ПЗК и фибриллярного стромального компонента при ПА ПЖ в среднем превышает таковой при ХП в 5 раз ($p < 0,05$). Количественный показатель экспрессии фибронектина в строме протокового рака в 2,4 раза достоверно выше, чем в зонах тяжелого F3 фиброза при ХП. Площадь, занимаемая коллагеном III типа в десмопластической строме при ПА ПЖ, достоверно выше площади, занимаемой коллагеном I типа. При этом уровень экспрессии коллагена I типа, выраженный в условных единицах оптической плотности, достоверно ниже, чем коллагена III типа, как в группе ПА ПЖ ($90,01 \pm 12,16$ и $138,87 \pm 15,11$ соответственно, $p < 0,05$), так и в группе ХП ($74,94 \pm 0,89$ и $103,05 \pm 0,92$ соответственно, $p < 0,05$), т.е. для коллагена I типа характерен умеренный, а для коллагена III типа – высокий уровень экспрессии в обеих группах наблюдения.

Нами проведен корреляционный анализ между количественными показателями экспрессии исследованных маркеров в фибропластической строме ПА ПЖ и в зонах тяжелого панкреатического F3 фиброза при ХП (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, отмечается прямая сильная связь между экспрессией α -SMA и фибронектина как при ПА ПЖ, так и при ХП (коэффициент корреляции Пирсона $r = +0,82$ и $+0,74$ соответственно). Также прямая сильная корреляционная связь существует между экспрессией α -SMA и десмина, а также фибронектина и десмина в строме ПА ПЖ ($r = +0,71$ и $+0,74$ соответственно); в зонах фиброза при ХП между экспрессией этих

Таблица 1

Относительная площадь экспрессии стромальных маркеров, % (M \pm σ)

	α -SMA	Fibronectin	Desmin	Collagen I	Collagen III
Протоковая аденокарцинома	28,54 \pm 6,09	36,10 \pm 5,06	8,60 \pm 5,16	35,30 \pm 4,77	54,46 \pm 5,93
Хронический панкреатит	18,69 \pm 6,67	15,06 \pm 11,12	1,71 \pm 1,52	27,84 \pm 0,85	29,58 \pm 1,04

Примечание: $p < 0,05$ между соответствующими показателями протоковой аденокарциномы и хронического панкреатита.

Таблица 2

Корреляционная связь между экспрессией стромальных маркеров

	α -SMA – Fibronectin	α -SMA – Desmin	α -SMA – Collagen I	α -SMA – Collagen III	Fibronectin – Desmin	Fibronectin – Collagen I	Fibronectin – Collagen III	Desmin – Collagen I	Desmin – Collagen III	Collagen I – Collagen III
Протоковая аденокарцинома	+0,82	+0,71	+0,12	+0,54	+0,74	+0,20	+0,57	+0,12	+0,48	+0,28
Хронический панкреатит	+0,74	+0,62	+0,17	+0,39	+0,56	+0,18	+0,36	+0,14	+0,41	+0,32

маркеров отмечена прямая средней силы связь ($r=+0,62$ и $+0,56$ соответственно). Связь между экспрессией коллагена I типа и остальными стромальными маркерами является прямой слабой как в строме ПА ПЖ, так и в зонах тяжелого фиброза при ХП, а между коллагеном III типа и другими исследованными маркерами отмечена прямая средней силы связь в обеих группах наблюдения. Корреляция между экспрессией коллагенов I и III типа является прямой слабой в группе ПА ПЖ и прямой средней силы в группе ХП ($r=+0,28$ и $+0,32$ соответственно).

Выводы

1. Развитию панкреатического фиброза и десмопластической стромы протоковой аденокарциномы способствует накопление α -SMA⁺ и десмин⁺ активированных панкреатических звездчатых клеток, синтезирующих избыток компонентов волокнисто-молекулярного матрикса, в частности фибронектина.

2. Основным типом коллагена в десмопластической строме протоковой аденокарциномы и в зонах тяжелого F3 фиброза при хроническом панкреатите является коллаген III типа, уровень экспрессии которого как в строме протокового рака, так и в зонах тяжелого панкреатиче-

ского фиброза статистически достоверно превышает аналогичный показатель коллагена I типа в 1,54 и 1,38 раза соответственно. Коллаген III типа занимает более 50% площади стромы протокового рака. В то время как в зонах тяжелого панкреатического фиброза относительная площадь коллагенов обоих типов не превышает 30%.

3. Корреляционный анализ показал наличие прямой сильной связи между уровнями экспрессии α -SMA, десмина и фибронектина в строме панкреатической протоковой аденокарциномы и между уровнем экспрессии α -SMA и фибронектина в зонах F3 фиброза при панкреатите. В то же время между вышеуказанными маркерами, с одной стороны, и коллагенами I и III, с другой, отмечается соответственно прямая слабая и прямая средней силы связь как в строме протокового рака, так и в зонах тяжелого фиброза при хроническом панкреатите.

4. Достоверно отличающиеся количественные показатели экспрессии исследованных маркеров в строме протокового рака и в зонах тяжелого фиброза при хроническом панкреатите могут использоваться при дифференциальной диагностике этих заболеваний в небольших по размеру панкреатобиоптатах.

Список литературы

1. Туманский В.А. Тяжелый фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите: основные патоморфологические составляющие, иммунофенотип фиброгенных клеток и коллагена / В.А. Туманский, И.С. Коваленко // Патология. – 2013. – №1(27). – С. 27–30.
2. α -Smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study / M. Sinn, C. Denkert, J.K. Striffler et al. // British Journal of Cancer. – 2014. – Vol. 111. – P. 1917–1923.
3. Brimienė V. Differential diagnosis between chronic pancreatitis and pancreatic cancer: a prospective study of 156 patients / V. Brimienė, G. Brimas, K. Strupas // Medicina (Kaunas). – 2011. – Vol. 47. – №3. – P. 154–162.
4. Dabbs D.J. Diagnostic Immunohistochemistry / D.J. Dabbs. – 3rd ed. – New York : Ch. Livingstone, 2010. – 941 p.
5. Desmoplastic Reaction in Pancreatic Cancer. Role of Pancreatic Stellate Cells / M.V. Apte, S. Park, P.A. Phillips et al. // Pancreas. – 2004. – Vol. 29. – P. 179–187.
6. Korc M. Pancreatic cancer associated stroma production / M. Korc // American Journal of Surgery. – 2007. – Vol. 194. – Iss. 4. – Suppl. 1. – P. 84–86.
7. Pancreatic Cancer / J.P. Neoptolemos, R. Urrutia, J.L. Abbruzzese, M.W. Büchler (eds.). – Springer Science+Business Media, LLC, 2010. – 1390 p.
8. Overexpression of COL11A1 by Cancer-Associated Fibroblasts: Clinical Relevance of a Stromal Marker in Pancreatic Cancer / C. García-Pravia, J.A. Galván, N. Gutiérrez-Corral et al. // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8. – Iss. 10. – e78327.
9. Rucki A.A. Pancreatic cancer stroma: understanding biology leads to new therapeutic strategies / A.A. Rucki, L. Zheng // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20. – Iss. 9. – P. 2237–2246.
10. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer / A. Neesse, P. Michl, K.K. Frese et al. // Gut. – 2011. – Vol. 60. – P. 861–868.
11. The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications / M. Erkan, S. Hausmann, C.W. Michalski et al. // Nature Reviews Gastroenterology and

Hepatology. – 2012. – Vol. 9. – P. 454–467.

12. Tumours of the exocrine pancreas / G. Klöppel, R.H. Hruban, D.S. Longnecker et al. // World Health Organization Classification of Tumours-Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System / S. Hamilton, L.A. Aaltonen (eds.). – Lyon : IARC Press, 2000. – P. 219–305.

References

1. Tumanskij, V. A., & Kovalenko, I. S. (2013). Tyazhyolyj fibroz podzheludochnoj zhelezy pri khronicheskom pankreatite: osnovnye patomorfologicheskie sostavlyayushchie, immunofenotip fibrogennykh kletok i kollagena [Severe fibrosis of the pancreas in chronic pancreatitis: main pathological components, immunophenotype of fibrogenic cells and collagen]. *Pathologia*, 2013, 1(27), 27–30. [in Ukrainian].
2. Sinn, M., Denkert, C., Striffler, J. K., Pelzer, U., Stieler, J. M., Bahra, M., et al. (2014). α -Smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study. *British Journal of Cancer*, 111, 1917–1923. doi: 10.1038/bjc.2014.495.
3. Brimienė, V., Brimas, G., & Strupas, K. (2011). Differential diagnosis between chronic pancreatitis and pancreatic cancer: a prospective study of 156 patients. *Medicina (Kaunas)*, 47(3), 154–162.
4. Dabbs, D. J. (2010). *Diagnostic Immunohistochemistry*. New York: Ch. Livingstone.
5. Apte, M. V., Park, S., Phillips, P. A., Santucci, N., Goldstein, D., Kumar, R. K., et al. (2004). Desmoplastic reaction in pancreatic cancer. Role of pancreatic stellate cells. *Pancreas*, 29, 179–187. doi: 10.1097/00006676-200410000-00002.
6. Korc, M. (2007) Pancreatic cancer associated stroma production. *American Journal of Surgery*, 194(4, Suppl. 1), 84–86. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.05.004.
7. Neoptolemos, J. P., Urrutia, R., Abbruzzese, J. L., Büchler, M. W. (Eds.) (2010). *Pancreatic Cancer*. Springer Science+Business Media, LLC.
8. García-Pravia, C., Galván, J. A., Gutiérrez-Corral, N., Solar-García, L., García-Pérez, E., García-Ocaña, M., et al. (2013).

- Overexpression of COL11A1 by cancer-associated fibroblasts: clinical relevance of a stromal marker in pancreatic cancer. *PLoS ONE*, 8(10), e78327. doi:10.1371/journal.pone.0078327.
9. Rucki, A. A., & Zheng, L. (2014). Pancreatic cancer stroma: understanding biology leads to new therapeutic strategies. *World Journal of Gastroenterology*, 20(9), 2237–2246. doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2237.
 10. Neesse, A., Michl, P., Frese, K. K., Feig, C., Cook, N., Jacobetz, M. A., et al. (2011). Stromal biology and therapy in pancreatic cancer. *Gut*, 60, 861–868. doi: 10.1136/gut.2010.226092.
 11. Erkan, M., Hausmann, S., Michalski, C. W., Fingerle, A. A., Dobritz, M., Kleeff, J., & Friess H. (2012). The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 9, 454–467. doi: 10.1038/nrgastro.2012.115.
 12. Klöppel, G., Hruban, R. H., Longnecker, D. S., et al. (2000). Tumours of the exocrine pancreas. *World Health Organization Classification of Tumours-Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. S. Hamilton, L. A. Aaltonen (Eds), (pp. 219–305). Lyon: IARC Press.

Сведения об авторах:

Туманский В.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, директор Института клинической патологии человека.

Евсеев А.В., к. мед. н., доцент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: evseevanton@ukr.net.

Коваленко И.С., к. мед. н., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины. Запорожский государственный медицинский университет.

Відомості про авторів:

Туманський В.О., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, директор Інституту клінічної патології людини.

Євсєєв А.В., к. мед. н., доцент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, E-mail: evseevanton@ukr.net.

Коваленко І.С., к. мед. н., асистент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет.

Information about authors:

Tumanskiy V.A., MD, PhD, DSci, Professor, Zaporizhzhia State Medical University, Head of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine.

Evseyev A.V., MD, PhD, Zaporizhzhia State Medical University, Associate Professor of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, E-mail: evseevanton@ukr.net.

Kovalenko I.S., MD, PhD, Zaporizhzhia State Medical University, Assistant of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine.

Надійшла в редакцію 05.05.2015 р.