

Морфологическая характеристика миокарда при LAMP2-кардиомиопатии

Н.В. Мотина¹, Н.Г. Веселовская^{1,2}, Г.И. Костюченко³, А.В. Отт^{1,2}, В.Я. Гервальд¹, Ю.Г. Мотин^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия

² КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия

³ КГБУЗ Краевая клиническая больница, Барнаул, Россия

Резюме. Представлено клиничко-морфологическое наблюдение случая поздней диагностики LAMP2-кардиомиопатии (болезни Данона) у женщины 44 лет. LAMP2-кардиомиопатия обусловлена нарушениями процессов аутофагии в связи с дефицитом лизосомассоциированного мембранного белка 2 (LAMP2) в кардиомиоцитах. Это редкое и сложное для диагностики заболевание, наследующееся сцепленно с X-хромосомой. Характерная клиническая триада признаков включает поражение миокарда с развитием гипертрофической LAMP2-кардиомиопатии, интеллектуальные нарушения и скелетную миопатию. Неблагоприятным прогностическим фактором и основной причиной смерти пациентов является развитие кардиомиопатии. Однако часто нарушение процессов аутофагии и лизосомальное накопление гликогена в кардиомиоцитах могут оставаться нераспознанными как причина развития гипертрофической кардиомиопатии. В статье кратко освещены вопросы этиологии и эпидемиологии заболевания, изложены клинические признаки, результаты морфологического исследования с акцентом на прижизненных ультраструктурных особенностях перестройки миокарда. Использовались данные истории болезни, результаты лабораторно-инструментальных исследований, морфологического исследования эндомиокардиальных биоптатов на светооптическом и электронномикроскопическом уровнях.

Ключевые слова: болезнь Данона, гипертрофическая кардиомиопатия, LAMP2, электронная микроскопия

Для корреспонденции: Юрий Григорьевич Мотин. E-mail: ygmotin@gmail.com

Для цитирования: Мотина Н.В., Веселовская Н.Г., Костюченко Г.И., Отт А.В., Гервальд В.Я., Мотин Ю.Г. Морфологическая характеристика миокарда при LAMP2-кардиомиопатии. Клини. эксп. морфология. 2022;11(4):53–58. DOI: 10.31088/CEM2022.11.4.53-58.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.04.2022. Получена после рецензирования 08.06.2022. Принята в печать 15.09.2022.

Morphological features of the myocardium in LAMP2-cardiomyopathy

N.V. Motina¹, N.G. Veselovskaya^{1,2}, G.I. Kostyuchenko³, A.V. Ott^{1,2}, V.Ya. Gervald¹, Yu.G. Motin^{1,3}

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russia

² Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul, Russia

³ Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia

Abstract. We present a clinical and morphological case study of a delayed LAMP2-cardiomyopathy (Danon disease) in a 44-year-old woman. LAMP2-cardiomyopathy is caused by impaired autophagy processes due to lysosome-associated membrane protein-2 (LAMP-2) deficiency in cardiomyocytes. This is a rare and diagnostically challenging condition inherited in an X-linked dominant pattern. A medical triad includes myocardial damage with hypertrophic LAMP2-cardiomyopathy, intellectual disability, and skeletal myopathy, the first one being the most significant prognostic factor and the main cause of death in these patients. However, autophagy disturbance and lysosomal glycogen accumulation in cardiomyocytes often remain unrecognized as the cause of hypertrophic cardiomyopathy. The report briefly describes disease etiology and epidemiology and outlines the clinical findings of the morphological study focusing on intravital ultrastructural features of structural changes in the myocardium. We provide data from the patient's history, the results of laboratory and imaging studies, as well as endomyocardial biopsy examination at the light-optical and electron microscopic levels.

Keywords: Danon disease, hypertrophic cardiomyopathy, LAMP2, electron microscopy

Corresponding author: Yuri G. Motin. E-mail: ygmotin@gmail.com

For citation: Motina N.V., Veselovskaya N.G., Kostyuchenko G.I., Ott A.V., Gervald V.Ya., Motin Yu.G. Morphological features of the myocardium in LAMP2-cardiomyopathy. Clin. exp. morphology. 2022; 11(4):53–58 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.4.53-58.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 15.04.2022. **Received in revised form** 08.06.2022. **Accepted** 15.09.2022.

Введение

Гипертрофическая LAMP2-кардиомиопатия – тяжелое, неуклонно прогрессирующее заболевание, связанное с метаболическими нарушениями, обусловленными первичным дефицитом важного структурного компонента лизосомальных мембран лизосомассоциированного мембранного белка 2 (LAMP2). Патология впервые описана М. Даноном (M. Danon) в 1981 году на примере гистологического исследования мышечных тканей двух мальчиков, страдающих кардиомиопатией, скелетной миопатией и отставанием в умственном развитии [1]. В последующем была обнаружена связь между развитием заболевания и мутацией в гене *LAMP2*, что позволило предположить нарушение процессов аутофагии как основу патогенеза болезни [2]. Накопление в миоцитах аутофагоцитарного материала и гликогена вследствие дисфункции белка LAMP2 служит причиной увеличения размеров клеток, их гипертрофии, развития некроза кардиомиоцитов и фиброобразования миокарда [3]. Наследование доминантное, сцеплено с X-хромосомой, поэтому клиническая картина у мужчин и женщин отличается [4]. Для мужчин характерны ранняя манифестация и более тяжелое течение заболевания. Клиническая картина болезни у женщин часто характеризуется стертой клинической симптоматикой, неполной выраженностью классической триады заболевания, что, вероятно, обусловлено гетерозиготностью и поздней пенетрантностью. Скелетная миопатия и когнитивные нарушения у женщин встречаются намного реже, чем у мужчин, что в ряде случаев затрудняет диагностику, особенно при невозможности выполнения генетического исследования.

Распространенность болезни Даноно в популяции в настоящее время достоверно неизвестна. Это связано как с редкостью заболевания и сложностью диагностики, так и с тем, что причина гипертрофии миокарда как результат мутации в гене *LAMP2* может остаться нераспознанной. По данным литературы, мутации *LAMP2* обнаруживаются у 2–6% пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [4], поэтому, предположительно, минимальная распространенность болезни Даноно в европейской популяции может достигать от 2 до 6 случаев на 100 000 населения [5]. При этом указывается на необходимость учитывать возможную гиподиагностику указанного состояния у пациентов, страдающих гипертрофической кардиомиопатией, особенно у женщин при стертой клини-

ческой картине заболевания [6]. В отечественной литературе публикации результатов прижизненного морфологического исследования миокарда пациентов с LAMP2-кардиомиопатией встречаются нечасто, поэтому мы посчитали возможным представить собственный опыт наблюдения гипертрофической кардиомиопатии, связанной с мутацией в гене *LAMP2*.

Клиническое наблюдение

Пациентка 44 лет. Из анамнеза известно, что с детства беспокоили приступы учащенного сердцебиения, отец умер внезапно, во сне, в 60 лет, у старшего сына в возрасте 1,5 года была диагностирована дилатационная кардиомиопатия, далее верифицирована болезнь Даноно, мальчик умер в 16 лет вследствие прогрессирования сердечной недостаточности. В возрасте 39 лет у пациентки при трансторакальном эхокардиографическом обследовании (Эхо-КГ) выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка с утолщением межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка до 13 мм, характер нарушений ритма не верифицирован. Через 4 года стали беспокоить частые (до 3–4 раз в неделю) пароксизмы нарушения ритма. По результатам ЭКГ впервые была верифицирована пароксизмальная форма фибрилляции/трепетания предсердий, проведена радиочастотная абляция устьев правых и левых легочных вен, зоны предсердной тахикардии, кава-трикуспидального перешейка.

В возрасте 44 лет у пациентки усилилась одышка, появилось ортопноэ. В связи с развившейся клиникой декомпенсации хронической сердечной недостаточности женщина была госпитализирована в отделение некоронарогенной патологии миокарда Алтайского краевого кардиологического диспансера. По результатам трансторакальной эхокардиографии обнаружена дилатация левых отделов сердца: расширение левого предсердия до 46 мм, конечно-диастолический размер левого желудочка составил 56 мм. Величина фракции выброса левого желудочка – 45%, систолическое давление в правом желудочке – 48 мм рт. ст. Наблюдались признаки гипертрофии миокарда левого желудочка с утолщением межжелудочковой перегородки до 11 мм, задней стенки левого желудочка до 11 мм, индекс массы миокарда левого желудочка составил 133 г/м². С учетом анамнеза жизни, клинической картины (гипертрофический фенотип по Эхо-КГ в течение 5 лет, дилатация камер сердца, отсутствие типичных при-

знаков гипертрофической кардиомиопатии по ЭКГ, нарушения ритма) образцы биологического материала пациентки были направлены на молекулярно-генетическое исследование, выполнена эндомикардиальная биопсия с целью исключения болезни накопления миокарда.

После изучения биопсийного материала в диссекционном микроскопе были отобраны один фрагмент для электронномикроскопического исследования, два фрагмента для проведения прямого иммунофлуоресцентного исследования с использованием антител к иммуноглобулинам М, G, C_{3c}, C_{4d}, λ- и κ-легким цепям, фибриногену. Оставшийся материал после фиксации в 10% растворе формалина был обезвожен и залит в парафин. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Массону, конго красным, ставили PAS-реакцию. Для электронномикроскопического исследования образцы тканей фиксировали в 3% растворе глутарового альдегида, приготовленном на фосфатном буфере (рН 7,2), с дофиксацией в 1% растворе

OsO₄, дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключили в эпон. Из полученных блоков изготовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм, окрасили толуидиновым синим, изучили под световым микроскопом и выбрали необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала получили ультратонкие срезы толщиной 55 нм на ультратоме Leica EM UC7 (Leica, Германия), контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца и изучили в электронном микроскопе Libra 120 (Carl Zeiss, Германия) при ускоряющем напряжении 120 кВ с последующим фотографированием при увеличении от ×1985 до ×20 000.

При гистологическом исследовании эндомикардиальных биоптатов определялся ровный тонкий эндотокд без выраженных признаков склерозирования. В миокарде наблюдалась картина гипертрофии кардиомиоцитов: неравномерное увеличение размеров клеток до 35–40 мкм, гиперхромные ядра с изрезанными

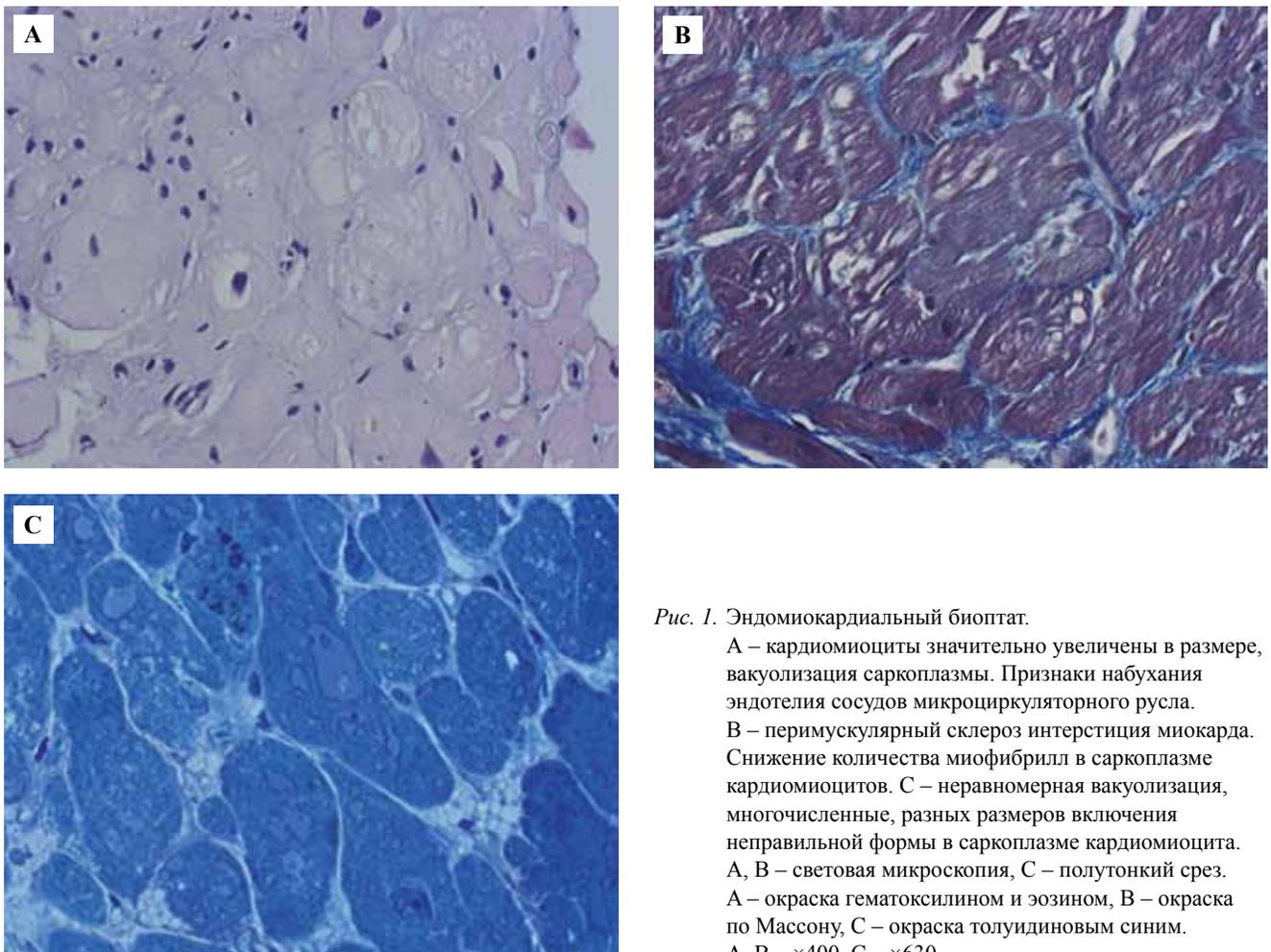


Fig. 1. Endomyocardial biopsy.

A – enlarged cardiomyocytes, extensive vacuolar changes in the sarcoplasm. Swelling of the endothelial cytes in the microvasculature. B – stromal fibrosis between cardiomyocytes. Loss of myofibrils in cardiomyocyte sarcoplasm. C – irregular vacuolization, numerous sarcoplasmic inclusions of different shapes and sizes in a cardiomyocyte. A, B – light microscopy, C – semi-thin section. A – H&E stain, B – Masson stain, C – toluidine blue stain. A, B – ×400, C – ×630

Рис. 1. Эндомикардиальный биоптат.

А – кардиомиоциты значительно увеличены в размере, вакуолизация саркоплазмы. Признаки набухания эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. В – перимускулярный склероз интерстиция миокарда. Снижение количества миофибрилл в саркоплазме кардиомиоцитов. С – неравномерная вакуолизация, многочисленные, разных размеров включения неправильной формы в саркоплазме кардиомиоцита. А, В – световая микроскопия, С – полутонкий срез. А – окраска гематоксилином и эозином, В – окраска по Массону, С – окраска толуидиновым синим. А, В – ×400, С – ×630

контурами, формирование отростчатых кардиомиоцитов, одиночные бинуклеарные клетки. Отмечались просветление перинуклеарной зоны с накоплением липофусцина, оттеснение сократительных элементов на периферию с формированием в отдельных случаях клеток с «оптически пустой» саркоплазмой, значительная неравномерная вакуолизация саркоплазмы (рис. 1 А). Саркоплазма кардиомиоцитов окрашивалась при ШИК-реакции неравномерно, в отдельных вакуолях выявлялись фрагменты ШИК-позитивного содержимого. В интерстиции отмечены рыхлая лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью одиночных сегментоядерных лейкоцитов, явления отека, мелкоочаговый склероз преимущественно по перимускулярному типу (рис. 1 В). В элементах микроциркуляторного русла на светооптическом уровне наблюдались набухание ядер эндотелия, задержка в просвете капилляров одиночных лейкоцитов.

При выполнении прямого иммунофлуоресцентного исследования биоптатов отмечена картина, схожая с повреждением миокарда при аутоиммунных процессах [7]: наблюдалась мелкогранулярная фиксация IgM и C3_c в зоне до 20–30% капилляров, фиксация C3_c субэндокардиально очагово по сарколемме и саркоплазме отдельных кардиомиоцитов.

При исследовании полутонких срезов фрагментов эндомикардиального биоптата, взятых для электронномикроскопического исследования, обратили на себя внимание неравномерная вакуолизация саркоплазмы увеличенных в размерах кардиомиоцитов, снижение количества сократительных элементов, наличие плотных цитоплазматических включений разного размера (рис. 1 С).

Электронномикроскопическое исследование показало накопление под сарколеммой кардиомиоцитов многочисленных включений гликогена, перинуклеарно скопление липофусцина, расширение элементов саркоплазматической сети, аппарата Гольджи. Наблюдались снижение количества сократительных элементов, оттеснение их на периферию, признаки их дезорганизации. В саркоплазме между миофиламентами располагались многочисленные рибосомы, одиночные вторичные лизосомы с неоднородным электронноконтрастным содержимым. Определялись группы митохондрий с явлениями набухания, снижением плотности матрикса, нарушением ориентации крист, их отеком и вакуолизацией, фрагментацией, деструкцией мембран. В саркоплазме наблюдались многочисленные разные по размеру вакуоли, содержащие аутофагоцитарные элементы и гранулы гликогена (рис. 2 А). Преимущественно в периферических отделах кардиомиоцитов отмечено формирование электронноплотных миелиноподобных структур, образованных концентрически расположенными мембранными элементами (рис. 2 В). Локально определялись нарушение целостности сарколеммы, разволокнение, смазанность структуры базальной мембраны. Наблюдалось значительное набухание эндотелия капилляров интерстиция, в отдельных капиллярах вплоть до смыкания просвета, со снижением количества везикулярных элементов и органелл цитоплазмы (рис. 2 С).

В результате молекулярно-генетического исследования образцов биологического материала пациентки методом прямого секвенирования по Сэнгеру был обнаружен генетический вариант *NM_002294.3:c.893_923del*

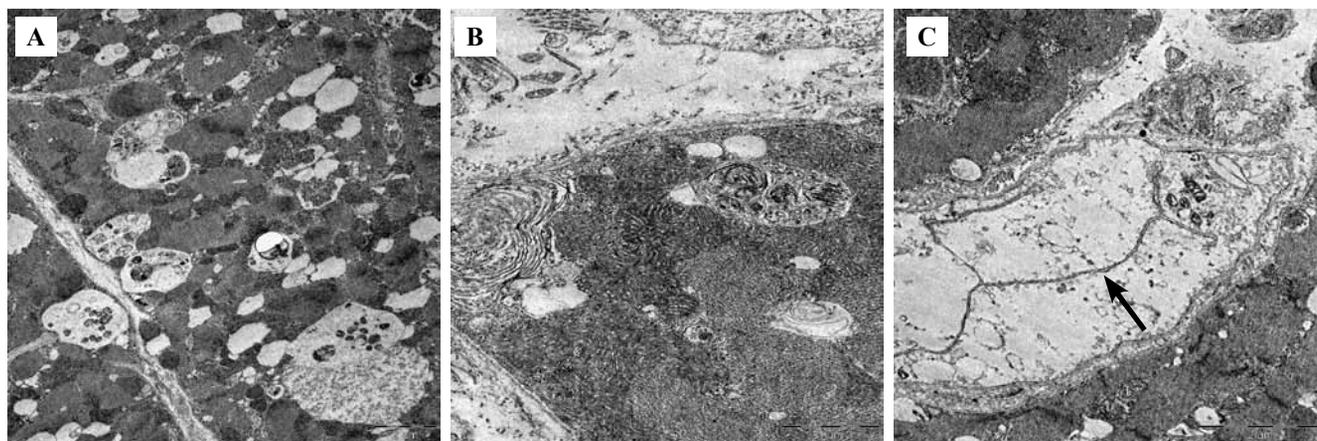


Рис. 2. Субэндокардиальные участки миокарда правого желудочка.

А – многочисленные аутофагоцитарные включения в саркоплазме кардиомиоцитов. В – периферические участки саркоплазмы кардиомиоцита содержат формирующееся миелиноподобное образование и включение с аутофагоцитарным материалом. С – значительное набухание цитоплазмы эндотелиоцита капилляра, окклюзия просвета (стрелка).

Электроннограммы, контрастирование уранил ацетатом и цитратом свинца. А – $\times 1985$, В – $\times 6300$, С – $\times 4000$

Fig. 2. Subendocardial areas of the right ventricle myocardium.

А – numerous intracytoplasmic vacuoles containing autophagic material in cardiomyocytes. В – cardiomyocyte sarcoplasm containing an emerging myelin-like formation and inclusion with autophagocytic material at the periphery. С – capillary with marked endothelial swelling, occlusion of the lumen (arrow). Transmission electron microscopy, uranyl acetate, and lead citrate contrast. А – $\times 1985$, В – $\times 6300$, С – $\times 4000$

(*p.E298Afs*38*) в гетерозиготном состоянии последовательности гена *LAMP2*.

По совокупности клинико-анамнестических данных, результатов молекулярно-генетического, морфологического исследования, включавшего иммунофлуоресцентное и электронномикроскопическое исследование, установлена метаболическая причина гипертрофии миокарда, ранее клинически не распознанная, с морфологической картиной *LAMP2*-кардиомиопатии и поставлен клинический диагноз «Семейная генетически детерминированная кардиомиопатия (болезнь Данона). Хроническая сердечная недостаточность ПА стадии, III функциональный класс».

Обсуждение

Развитие гипертрофической кардиомиопатии является основным морфологическим проявлением болезни Данона и обусловлено отложением в кардиомиоцитах и их лизосомах аномальных продуктов метаболизма. Клинические признаки заболевания практически не отличаются от других форм гипертрофических кардиомиопатий. Обычно *LAMP2*-кардиомиопатия проявляется значительной концентрической симметричной гипертрофией миокарда с увеличением толщины стенки левого желудочка (по данным литературы, до 29–65 мм) [5].

Тем не менее описанное наблюдение характеризуется поздним дебютом заболевания, стертой клинической картиной и неявными результатами дополнительных методов обследования, отсутствием скелетной миопатии и когнитивных нарушений. При этом морфологическая перестройка миокарда соответствовала типичным признакам *LAMP2*-кардиомиопатии: наблюдались выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, наличие цитоплазматических вакуолей разного размера и фиброз интерстиция. Электронномикроскопическое исследование позволило выявить в саркоплазме кардиомиоцитов многочисленные включения аутофагоцитарного материала и гликогена, признаки дезорганизации миофибрилл, что также соответствует морфологической картине болезни Данона. Однако в большинстве исследований не описывается наличие миелоноподобных структур, которые обнаружили мы под сарколеммой кардиомиоцитов. Вероятно, формирование этих образований связано с развивающимся аутофагоцитозом и деградацией аутофагоцитарных элементов вследствие частичного сохранения функций мутантных *LAMP2* белков [8], что подтверждается обнаружением в саркоплазме вторичных лизосом.

В описываемом случае обращает на себя внимание реакция эндотелия капилляров интерстиция, проявляющаяся выраженным набуханием (вплоть до окклюзии просвета), снижением количества органелл и транспортных везикул. В последние годы показано возможное развитие микроангиопатии при *LAMP2*-кардиомиопатии в связи с нарушением процессов аутофагии. Механизм этих изменений неясен, уста-

новлено, что нормальное функционирование лизосом и развитие процессов аутофагоцитоза необходимы для поддержания архитектоники и функционирования кровеносных сосудов. При этом большинство авторов связывают развитие микроангиопатии с первичным изменением в гладкомышечных клетках, обуславливающих гипертрофию меди в первую очередь мелких артериол [9]. Вероятно, наблюдавшаяся нами перестройка микроциркуляторного русла миокарда может обуславливать нарушение трофики и тем самым усугублять повреждение кардиомиоцитов. Подтверждением этому может выступать наблюдавшаяся при иммуногистохимическом исследовании очаговая фиксация фрагмента комплемента C3c по сарколемме и в саркоплазме отдельных кардиомиоцитов, возможно, обусловленная их ишемическим повреждением [10]. В связи с этим представляется перспективным дальнейшее изучение реакции эндотелия капилляров интерстиция при развитии метаболической гипертрофической кардиомиопатии на фоне мутации в гене *LAMP2*.

Заключение

Представлен редкий случай позднего клинического выявления болезни Данона (*LAMP2*-кардиомиопатии), морфологически проявлявшейся накоплением в саркоплазме кардиомиоцитов аутофагоцитарного материала, гликогена, осмиофильных миелоноподобных структур и выраженным набуханием эндотелия кровеносных капилляров интерстиция. Данное наблюдение наглядно демонстрирует практическую значимость ультраструктурного исследования эндомикардиального биоптата для определения истинной формы метаболической гипертрофии и оценки степени морфологической перестройки миокарда.

Литература/References

1. *Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, Manaligod JR, Eastwood A, Naidu S et al.* Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology*. 1981;31(1):51–7. DOI: 10.1212/wnl.31.1.51.
2. *Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T et al.* Primary *LAMP-2* deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature*. 2000;406(6798):906–10. DOI: 10.1038/35022604.
3. *Roos JCP, Daniels MJ, Morris E, Hyry HI, Cox TM.* Heterogeneity in a large pedigree with Danon disease: Implications for pathogenesis and management. *Mol Genet Metab*. 2018;123(2):177–83. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.06.008.
4. *Cheng Z, Fang Q.* Danon disease: Focusing on heart. *J Hum Genet*. 2012;57(7):407–10. DOI: 10.1038/jhg.2012.72.
5. *Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г. Сидоренко И.В., Давыденко О.Г.* Болезнь Данона: редко выявляемое системное заболевание с *LAMP2*-кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2017;10(150):93–99. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-93-99.

- Vaykhanskaya TG, Sivitskaya LN, Danilenko NG, Sidorenko IV, Davydenko OG.* Danon disease: a rare systemic disorder with the LAMP2-cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;10(150):93–99 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-93-99.
6. *Sugie K, Komaki H, Eura N, Shiota T, Onoue K, Tsukaguchi H et al.* Nationwide survey on Danon disease in Japan. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3507. DOI: 10.3390/ijms19113507.
 7. *Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А.* Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 884 с.
 8. *Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA.* Myocardial and pericardial diseases: from syndromes to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 884 p. (In Russ.).
 9. *Hariri M, Millane G, Guimond MP, Guay G, Dennis JW, Nabi IR.* Biogenesis of multilamellar bodies via autophagy. *Mol Biol Cell.* 2000;11(1):255–68. DOI: 10.1091/mbc.11.1.255.
 10. *Nguyen HT, Noguchi S, Sugie K, Matsuo Y, Nguyen CTH, Koito H et al.* Small-vessel vasculopathy due to aberrant autophagy in LAMP-2 deficiency. *Sci Rep.* 2018;8(1):3326. DOI: 10.1038/s41598-018-21602-8.
 10. *DV Miller, MP Revelo (eds.).* Diagnostic pathology: Cardiovascular. 2nd ed. Salt Lake City: Elsevier, 2018. 552 p.

Информация об авторах

Наталья Владимировна Мотина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России.

Надежда Григорьевна Веселовская – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кардиологическим отделением № 2 Алтайского краевого кардиологического диспансера, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России.

Геннадий Иванович Костюченко – доктор медицинских наук, руководитель отдела лабораторной диагностики краевой клинической больницы.

Анна Владимировна Отт – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Алтайского краевого кардиологического диспансера, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России.

Виталий Яковлевич Гервальд – кандидат медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России.

Юрий Григорьевич Мотин – доктор медицинских наук, доцент, врач-патологоанатом краевой клинической больницы, профессор кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России.

Author information

Nataliya V. Motina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Biology, Histology, Embryology and Cytology Department, Altai State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-1799-3390>

Nadezhda G. Veselovskaya – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Cardiology Department No. 2, Altai Regional Cardiology Dispensary; Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery with APE course, Altai State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-8654-7020>

Gennadiy I. Kostyuchenko – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Laboratory Diagnostics, Regional Clinical Hospital.
<https://orcid.org/0000-0002-4435-6290>

Anna V. Ott – Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Altai Regional Cardiology Dispensary; Assistant, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery with APE course, Altai State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-7248-9867>

Vitaly Ya. Gervald – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, V.N. Kryukov Department of Forensic Medicine and Anatomical Pathology with APE course, Altai State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-8636-9025>

Yuri G. Motin – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Pathologist, Regional Clinical Hospital, Professor, V.N. Kryukov Department of Forensic Medicine and Anatomical Pathology with APE course, Altai State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-4282-6401>