

## Характеристика инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника

Л.И. Бернарделли<sup>1</sup>, Ф.А. Индейкин<sup>2</sup>, Л.Г. Матюшева<sup>1</sup>, А.М. Емелин<sup>3</sup>,  
М.И. Скалинская<sup>1</sup>, А.С. Некрасова<sup>1</sup>, Р.В. Деев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ООО Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Резюме.** *Введение.* Значимым фактором возникновения воспалительных заболеваний кишечника считают нарушение целостности местного эпителиального барьера. Его субэпителиальной частью являются компоненты собственной пластинки, включающей гранулоциты, макрофаги, лимфоциты, непосредственно участвующие в процессах повреждения, воспаления и регенерации слизистой оболочки кишки. Цель исследования заключалась в определении клеточного состава инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки различных отделов кишечника.

*Материалы и методы.* Выполнено гистологическое (n=300) и иммуногистохимическое (n=15) исследование биоптатов подвздошной, восходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишки пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом, синдромом раздраженного кишечника (группа сравнения). Выявлены позитивно окрашенные в реакциях с антителами к CD163 макрофаги, CD3 лимфоциты, CD20 лимфоциты, CD138 плазмциты, CD117 тучные клетки.

*Результаты.* При сравнении числа клеток инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки прямой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника в стадии обострения с синдромом раздраженного кишечника отмечено большее число нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов, плазмцитов, тучных клеток при язвенном колите; макрофагов при болезни Крона. При сравнении между нозологиями в стадии обострения выявлено большее число макрофагов при болезни Крона; тучных клеток при язвенном колите. Сравнение стадий течения болезни показало большее число макрофагов при язвенном колите в стадии ремиссии и при болезни Крона в стадии обострения; нейтрофилов, Т-лимфоцитов, тучных клеток при язвенном колите в стадии обострения.

*Заключение.* Клеточный состав инфильтрата слизистой оболочки кишки при воспалительных заболеваниях кишечника вариабелен, зависит от локализации, нозологии, фазы течения болезни. Могут быть рассмотрены в качестве дополнительных диагностических критериев увеличение числа макрофагов в 2 раза в подвздошной кишке при болезни Крона, тучных клеток в 4 раза в восходящей ободочной кишке, в 16 раз в сигмовидной кишке при язвенном колите.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, инфильтрат

**Для корреспонденции:** Людмила Ивановна Бернарделли. E-mail: [bernardellimila@gmail.com](mailto:bernardellimila@gmail.com)

**Для цитирования:** Бернарделли Л.И., Индейкин Ф.А., Матюшева Л.Г., Емелин А.М., Скалинская М.И., Некрасова А.С., Деев Р.В. Характеристика инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):20–30. DOI: 10.31088/СЕМ2025.14.1.20-30.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 22.07.2024. Получена после рецензирования 07.08.2024. Принята в печать 26.09.2024.

# Characterization of the infiltrate in the lamina propria in inflammatory bowel diseases

L.I. Bernardelli<sup>1</sup>, F.A. Indeickin<sup>2</sup>, L.G. Matyusheva<sup>1</sup>, A.M. Emelin<sup>3</sup>,  
M.I. Skalinskaya<sup>1</sup>, A.S. Nekrasova<sup>1</sup>, R.V. Deev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>LLC National Center for Clinical Morphological Diagnosis, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia

**Abstract. Introduction.** Violated integrity of the local epithelial barrier is considered to contribute significantly to the occurrence of inflammatory bowel diseases. Its subepithelial part includes the components of the lamina propria consisting of granulocytes, macrophages, and lymphocytes, which are directly involved in damaging, inflaming, and regenerating the intestinal mucosa. The aim of the study was to determine the cellular composition of the infiltrate of the lamina propria of various intestinal parts.

**Materials and methods.** We performed 300 histological and 15 immunohistochemical examinations of biopsies of the ileum, rectum, and ascending and sigmoid colons of patients with Crohn’s disease, ulcerative colitis, and irritable bowel syndrome. The biopsies of patients with inflammatory bowel syndrome were included in the comparison group. We determined CD163+ macrophages, CD3+ lymphocytes, CD20+ lymphocytes, CD138+ plasmocytes, and CD117+ mast cells.

**Results.** When comparing the number of infiltrate cells in the rectal lamina propria in inflammatory bowel diseases, we detected that an acute stage of irritable bowel syndrome is characterized by a greater number of neutrophils, eosinophils, macrophages, T-lymphocytes, plasmocytes, mast cells in ulcerative colitis; macrophages in Crohn’s disease were noted. A comparison between nosologies in the acute stage revealed a greater number of macrophages in Crohn’s disease; mast cells in ulcerative colitis. A comparison of the stages of the disease showed a greater number of macrophages in ulcerative colitis in remission and a Crohn’s disease in the acute stage; neutrophils, T-lymphocytes, mast cells in ulcerative colitis in the acute stage.

**Conclusion.** The cellular composition of the infiltrate of the intestinal mucosa varies and depends on the location, nosology, and the phase of the disease. The following diagnostic criteria for inflammatory bowel diseases can be considered as additional ones: a 2-fold increase in the number of macrophages in the ileum in acute Crohn’s disease and a 4-fold and 16-fold increase in the number of mast cells in the ascending and sigmoid colons, respectively, in ulcerative colitis.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, Crohn’s disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, infiltrate

**Corresponding author:** Liudmila I. Bernardelli. E-mail: bernardellimila@gmail.com

**For citation:** Bernardelli L.I., Indeickin F.A., Matyusheva L.G., Emelin A.M., Skalinskaya V.I., Nekrasova A.S., Deev R.V. Characterization of the infiltrate in the lamina propria in inflammatory bowel diseases. Clin. exp. morphology. 2025;14(1):20–30 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.20-30.

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

**Received** 22.07.2024. **Received in revised form** 07.08.2024. **Accepted** 26.09.2024.

## Введение

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) – это многофакторные состояния с генетической предрасположенностью, которые развиваются в ответ на действие инфекционного, аллергического агентов, компонентов микробиоты [1, 2]. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) вместе с синдромом раздраженного кишечника (СРК) являются состояниями, которые существенно влияют на качество жизни пациентов. Подтверждены наличие иммунологического нарушения кишечного барьера [2], а также различия механизмов повреждения и заживления слизистой оболочки [3]. ВЗК характеризуются отсутствием однозначно установленных этиологических факторов, сложностью

патоморфогенеза, недостатком морфологических дифференциально-диагностических критериев [2, 3].

Патоморфологический диагноз БК и ЯК верифицируется на основе определения клинических и гистологических (сегментарность поражения, язвы, наличие крипт-абсцессов, гранулемы, лимфоидные узелки, инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами и т.д.) [2–17]. При этом данных об особенностях распределения воспалительных и иммунокомпетентных клеток в разные фазы течения ВЗК недостаточно, несмотря на то, что они важны для понимания этиопатогенеза, прогнозирования течения и диагностики.

Цель исследования – определить клеточный состав воспалительного инфильтрата собственной соедини-

тельнотканной пластинки слизистой оболочки кишки при ВЗК и синдроме раздраженного кишечника.

### Материалы и методы

Исследование одобрено этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол № 9 от 06.10.2021) и проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года, пересмотр 2013 года. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Материалом исследования послужили мультифокальные щипковые биоптаты слизистой оболочки всех отделов кишечника от пациентов с БК, ЯК в стадии обострения и ремиссии, а также пациентов с СРК (группа сравнения) ( $n=75$ ). Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 18–75 лет с клиническим диагнозом «болезнь Крона», «язвенный колит» и «синдром раздраженного кишечника». Критерии исключения из исследования: злокачественный опухолевый процесс в кишечнике, выявленные кишечные инфекции, сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Биоптаты слизистой оболочки подвздошной, восходящей ободочной, сигмовидной, прямой кишки, полученные при колоноскопии, фиксировали в нейтральном формалине, подвергли стандартной гистологической обработке (фиксация, проводка, изготовление парафиновых блоков ( $n=300$ ), депарафинизация, регидратация, изготовление срезов). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. На втором этапе исследования ручным методом иммуногистохимически выявили позитивно окрашенные в реакциях с антителами к CD163 (MRQ-26, мышинные моноклональные антитела/IgG, Dako, США), CD3 (MRQ-39, кроличьи моноклональные антитела/IgG1 Dako, США), CD20 (L26, мышинные моноклональные антитела/IgG, Dako, США), CD138/syndecan-1 (B-A38, кроличьи моноклональные антитела/IgG, Dako, США), CD117 (104D2D1, моноклональные мышинные антитела/IgG1 Dako, США) антигены у 15 пациентов с диагнозом «воспалительное заболевание кишечника» и «синдром раздраженного кишечника». Постановку реакций осуществляли согласно рекомендациям фирм-производителей антител. Ядра докрасивали гематоксилином Майера («Абрис+», Россия) [18].

На изготовленных препаратах при  $\times 400$  подсчитывали число нейтрофилов, эозинофилов, число клеток с положительной реакцией с антителами к CD163, CD3, CD20, CD138, CD117 по полям зрения (микроскоп Leica DM3000, Leica Microsystems, Германия) с пересчетом на  $1 \text{ мм}^2$  собственной пластинки слизистой оболочки кишки, в 12 наиболее репрезентативных участках. При морфометрии элементы лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, в анализ не включали.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием системы IBM SPSS Statistics 26.0,

США; оценивали нормальность распределения, определяли меры центральных тенденций и разброса (медиана, межквартильный интервал). Количественные показатели с распределением, отличающимся от нормального, представлены как  $Me (Q_1; Q_3)$ . Значимость различий между двумя изучаемыми группами для количественных переменных оценивали с помощью непараметрического критерия U Манна–Уитни, между тремя и более – с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллеса. Снижали влияние ошибки первого рода при проведении попарных межгрупповых сравнений с помощью поправки Бонферрони; далее для попарных сравнений использовали критерий U Манна–Уитни. Критерий Спирмена использовали для корреляционного анализа,  $p < 0,05$  (\*) и  $p < 0,01$  (\*\*).

### Результаты

В подгруппах ЯК в стадии ремиссии, БК в стадии ремиссии и обострения преобладали мужчины, в группе СРК и ЯК в стадии обострения – женщины. Средний возраст в группе обострения для ЯК составил  $45 \pm 15$  лет для женщин,  $41 \pm 16$  лет для мужчин, для БК –  $48 \pm 14$  лет и  $41 \pm 16$  лет, в группе ремиссии для ЯК –  $46 \pm 23$  года и  $47 \pm 18$  лет, для БК –  $53 \pm 15$  лет и  $52 \pm 16$  лет, в группе сравнения (СРК) –  $43 \pm 16$  лет и  $31 \pm 6$  лет. Статистически значимые различия по полу и возрасту не выявлены,  $p > 0,05$ .

Диагнозы установлены на основании общепринятых клинических, эндоскопических, рентгенологических и патогистологических критериев [19–21]. По тяжести течения в группе обострения преобладала среднетяжелая форма, умеренная эндоскопическая активность, в группе ремиссии и СРК преобладала норма (отсутствие активности по шкале Riley). При обострении и ремиссии язвенного колита чаще отмечали дистальное поражение (50 и 79%), реже панколит (47 и 21%), терминальный илеит в 3% при ЯК в стадии обострения. При БК отмечали дистальное поражение при обострении и ремиссии (27 и 32%), панколит в 62 и 47% случаев, проксимальное поражение в 12 и 21%.

*Подвздошная кишка.* При рассмотрении долевого соотношения клеток инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки установлено преобладание CD3+ клеток при СРК (41%), CD20+ клеток при язвенном колите в стадии ремиссии (59%), CD163+ клеток при болезни Крона в стадии обострения (32%). Значительной оказалась доля тучных клеток (CD117), при язвенном колите в стадии обострения и болезни Крона в стадии ремиссии их доля достигала 31%.

При ВЗК, как правило, число CD3+ Т-лимфоцитов, плазматических меньше, чем при СРК, а макрофагов (при болезни Крона в стадии обострения) и тучных клеток (при язвенном колите в стадии обострения) больше (табл. 1). В-лимфоциты распределены в виде скопления при СРК и ВЗК (рис. 1).

*Восходящая ободочная кишка.* Выявлено преобладание CD3+ Т-лимфоцитов при СРК (36%) и язвенном

Таблица 1 | Table 1

Состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки подвздошной кишки, число клеток на 1 мм<sup>2</sup>  
 The composition of the infiltrate of the lamina propria of the ileum, the number of cells per 1 mm<sup>2</sup>

Клетки инфильтрата   Cells of the infiltrate	Синдром раздраженного кишечника   Irritable bowel syndrome	Болезнь Крона в стадии ремиссии   Crohn's disease in remission	Болезнь Крона в стадии обострения   Crohn's disease in acute stage	Язвенный колит в стадии ремиссии   Ulcerative colitis in remission	Язвенный колит в стадии обострения   Ulcerative colitis in acute stage
Нейтрофилы   Neutrophils	0 (0; 0)	2 (0;4)	0 (0;13)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Эозинофилы   Eosinophils	24 (8; 68)	40 (22; 114)	38 (28; 113)	16 (12; 60)	60 (12; 70)
CD163	340 (260; 540)	370 (240; 515)	420 (360; 540)	400 (260; 430)	210 (115; 310)
CD3	540 (370; 840)	370 (305; 490)	330 (215; 475)	560 (400; 680)	340 (310; 460)
CD20	100 (80; 400)	100 (40; 870)	160 (60; 1980)	1280 (525; 2220)	90 (70; 100)
CD138	300 (212; 515)	200 (80; 245)	80 (40; 320)	<b>140 (120; 160), p<sub>0</sub>=0,004</b>	200 (160; 260)
CD117	300 (250; 325)	500 (425; 575)	275 (200; 350)	350 (275; 400)	400 (325; 550)

p<sub>0</sub> – статистически значимые различия с группой контроля; p<sub>1</sub> – статистически значимые различия между нозологиями;

p<sub>2</sub> – статистически значимые различия внутри нозологии, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Манна–Уитни, поправка Бонферрони на множественные сравнения, p<0,0125 (0,05/4)

p<sub>0</sub> – statistically significant differences with the control group; p<sub>1</sub> – statistically significant differences between nosologies;

p<sub>2</sub> – statistically significant differences within nosology, Kruskal–Wallis test, Mann–Whitney test, Bonferroni correction for multiple comparisons, p<0.0125 (0.05/4)

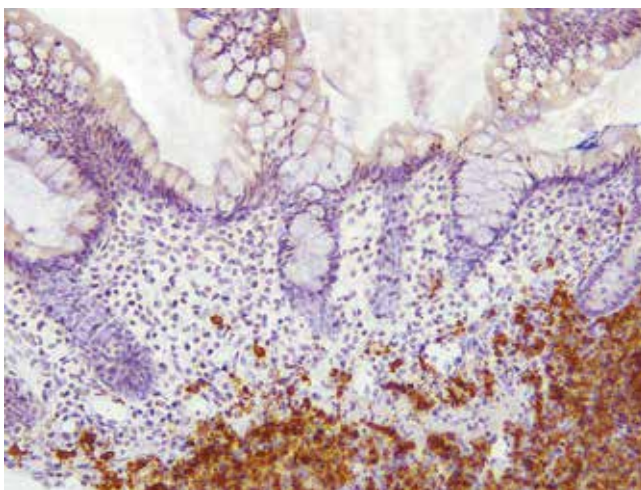


Рис. 1. В-лимфоциты (CD 20+) в собственной пластинке слизистой оболочки подвздошной кишки у пациентов с СПК. ИГХ, CD 20, окраска гематоксилином, ×200

Fig. 1. B-lymphocytes (CD 20+) in the ileal lamina propria in patients with IBS. IHC, CD 20, hematoxylin, ×200

колите в стадии обострения, CD163+ клеток при болезни Крона в стадии обострения и ремиссии (от 34 до 55%) и язвенном колите в стадии ремиссии (34%).

Наблюдалась тенденция к меньшему числу CD3+ Т-лимфоцитов у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона в стадии ремиссии по сравнению с числом клеток при СПК, что было статистически значимо при БК; CD138+ плазмоцитов было меньше у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Характерным признаком ВЗК является эозинофильная инфильтрация. Наибольшее число CD163+ макрофагов и CD117+ тучных клеток наблюдали при язвенном колите в стадиях ремиссии и обострения (табл. 2). Иногда встречались гранулемы при БК в стадии обострения (рис. 2).

Сигмовидная кишка. CD3+ клетки преобладали при СПК (47%), достигали уровня 30% при язвенном колите в стадии обострения, что соотносилось и с долей CD117+ тучных клеток (28%). Выявлено преобладание макрофагов при болезни Крона в стадии обострения (40%) и ремиссии (36%), при язвенном колите в стадии ремиссии CD3+ клетки и CD117+ клетки составили по 30%.

Состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки восходящей ободочной кишки, число клеток на 1 мм<sup>2</sup> |  
The composition of the infiltrate of the lamina propria of the ascending colon, the number of cells per 1 mm<sup>2</sup>

Клетки инфильтрата   Cells of the infiltrate	Синдром раздраженного кишечника   Irritable bowel syndrome	Болезнь Крона в стадии ремиссии   Crohn's disease in remission	Болезнь Крона в стадии обострения   Crohn's disease in acute stage	Язвенный колит в стадии ремиссии   Ulcerative colitis in remission	Язвенный колит в стадии обострения   Ulcerative colitis in acute stage
Нейтрофилы   Neutrophils	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Эозинофилы   Eosinophils	52 (24; 136)	72 (33; 137)	100 (56; 144)	60 (11; 115)	80 (43; 142)
CD163	440 (400; 580)	370 (280; 500)	440 (310; 585)	<b>760 (570; 850)</b> $p_2=0,0006$	<b>400 (320; 415)</b> $p_2=0,0006$
CD3	560 (400; 715)	<b>140 (80; 200)</b> $p_0=0,0002$	340 (195; 520)	200 (90; 460)	620 (235; 1190)
CD20	20 (0; 120)	50 (5; 120)	30 (0; 200)	40 (20; 130)	40 (40; 280)
CD138	480 (320; 610)	200 (95; 285)	360 (285; 495)	330 (95; 285)	300 (60; 400)
CD117	250 (250; 313)	150 (100; 225)	<b>100 (63; 138)</b> $p_1=0,0025$	200 (150; 275)	<b>400 (275; 400)</b> $p_1=0,0025$

$p_0$  – статистически значимые различия с группой контроля;  $p_1$  – статистически значимые различия между нозологиями;  $p_2$  – статистически значимые различия внутри нозологии, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Манна–Уитни, поправка Бонферрони на множественные сравнения,  $p < 0,0125$  (0,05/4)  
 $p_0$  – statistically significant differences with the control group;  $p_1$  – statistically significant differences between nosologies;  $p_2$  – statistically significant differences within nosology, Kruskal–Wallis test, Mann–Whitney test, Bonferroni correction for multiple comparisons,  $p < 0.0125$  (0.05/4)

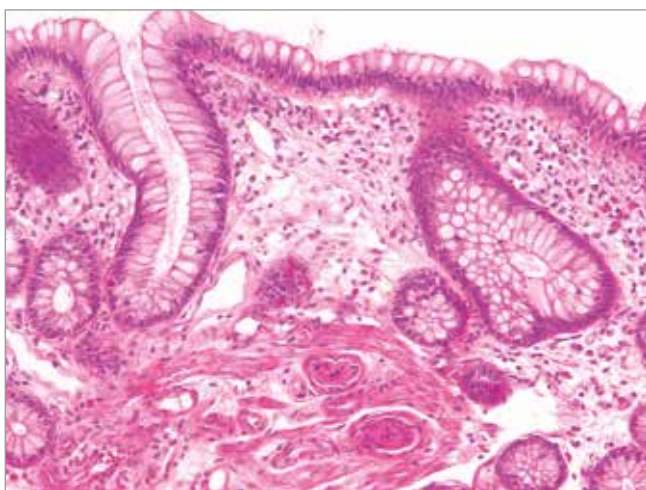


Рис. 2. Гранулемы в слизистой оболочке восходящей ободочной кишки пациентов с болезнью Крона в стадии обострения. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

Fig. 2. Granulomas in the mucous membrane of the ascending colon in patients with Crohn's disease in the acute stage. H&E stain,  $\times 200$

Уровень нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации был выше во всех группах ВЗК по сравнению с группой СРК; наибольшие показатели отмечены у пациентов с язвенным колитом в стадии обострения (табл. 3). Число CD3+ Т-лимфоцитов было ниже при язвенном колите и болезни Крона в стадии ремиссии по сравнению с числом лимфоцитов при СРК; число CD138+ клеток меньше при язвенном колите в стадии обострения (табл. 3). Макрофагов больше во всех группах ВЗК, особенно при болезни Крона в стадии обострения (табл. 3, рис. 3, 4). CD117+ тучных клеток больше при язвенном колите в стадии обострения по сравнению с числом тучных клеток при болезни Крона в стадии обострения.

*Прямая кишка.* Выявлено преобладание CD163+ клеток при синдроме раздраженного кишечника (41%), болезни Крона в стадии ремиссии (44%), язвенном колите в стадии обострения (29%); CD3+ клеток при болезни Крона в стадии обострения (45%) и язвенном колите в стадии ремиссии (52%).

Уровень нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации (рис. 5 А, В) выше у пациентов с ВЗК, чем у пациентов из группы сравнения, при обострении – чем у пациентов с ремиссией (табл. 4).

Таблица 3 | Table 3

Состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки сигмовидной кишки, число клеток на 1 мм<sup>2</sup> |  
The composition of the infiltrate of the lamina propria of the sigmoid colon, the number of cells per 1 mm<sup>2</sup>

Клетки инфильтрата   Cells of the infiltrate	Синдром раздраженного кишечника   Irritable bowel syndrome	Болезнь Крона в стадии ремиссии   Crohn's disease in remission	Болезнь Крона в стадии обострения   Crohn's disease in acute stage	Язвенный колит в стадии ремиссии   Ulcerative colitis in remission	Язвенный колит в стадии обострения   Ulcerative colitis in acute stage
Нейтрофилы   Neutrophils	0 (0; 0)	0 (0; 10)	0 (0; 73)	0 (0; 8)	<b>106 (46; 240)</b> $p_0 < 0,0001$
Эозинофилы   Eosinophils	16 (0; 52)	36 (16; 69)	57 (7; 164)	36 (16; 69)	128 (51; 360)
CD163	400 (288; 500)	<b>400 (300; 550)</b> $p_2 = 0,00418$	<b>600 (510; 700)</b> $p_0 = 0,0025$ $p_2 = 0,00418$	500 (400; 700)	495 (400; 555)
CD3	<b>700 (488; 975)</b> $p_0 = 0,0069$	<b>350 (250; 450)</b> $p_0 = 0,0069$	400 (250; 935)	<b>500 (263; 650)</b> $p_2 = 0,0017$	<b>850 (638; 1350)</b> $p_2 = 0,0017$
CD20	20 (0; 20)	50 (5; 235)	140 (25; 495)	140 (80; 815)	300 (40; 600)
CD138	360 (215; 465)	260 (170; 315)	350 (240; 450)	270 (165; 420)	160 (145; 375)
CD117	225 (138; 363)	100 (75; 100)	<b>50 (12,5; 50)</b> $p_1 = 0,0004$	200 (150; 325)	<b>800 (600; 825)</b> $p_1 = 0,0004$

$p_0$  – статистически значимые различия с группой контроля;  $p_1$  – статистически значимые различия между нозологиями;  $p_2$  – статистически значимые различия внутри нозологии, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Манна–Уитни, поправка Бонферрони на множественные сравнения,  $p < 0,0125$  (0,05/4)  
 $p_0$  – statistically significant differences with the control group;  $p_1$  – statistically significant differences between nosologies;  $p_2$  – statistically significant differences within nosology, Kruskal–Wallis test, Mann–Whitney test, Bonferroni correction for multiple comparisons,  $p < 0.0125$  (0.05/4)

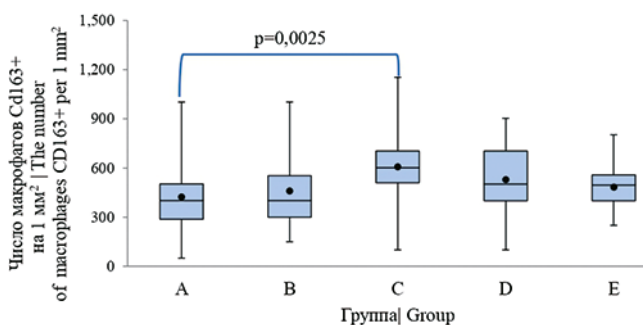


Рис. 3. Распределение макрофагов (CD163+) в собственной пластинке слизистой оболочки сигмовидной кишки. А – синдром раздраженного кишечника, В – болезнь Крона, ремиссия, С – болезнь Крона, обострение, Д – язвенный колит, ремиссия, Е – язвенный колит, обострение,  $p < 0,05$

Fig. 3. The distribution of macrophages (CD163+) in the lamina propria of the sigmoid colon. A – irritable bowel syndrome, B – Crohn's disease in remission, C – Crohn's disease in acute stage, D – ulcerative colitis in remission, E – ulcerative colitis in acute stage,  $p < 0.05$

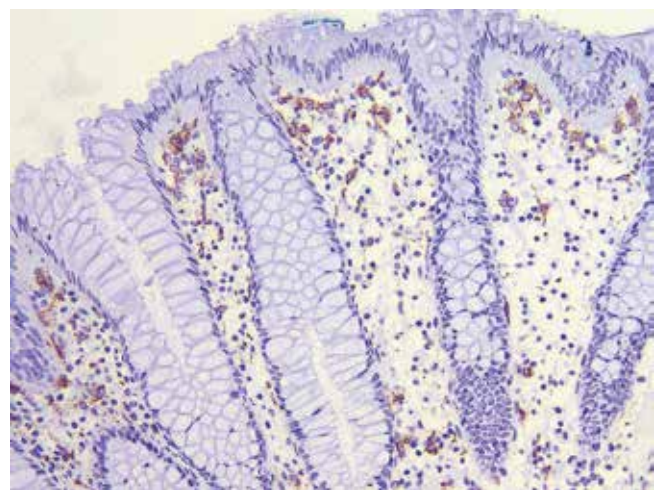


Рис. 4. Макрофаги в собственной пластинке слизистой оболочки сигмовидной кишки пациентов с болезнью Крона в стадии обострения. ИГХ, CD 163, окраска гематоксилином,  $\times 200$

Fig. 4. Macrophages in the lamina propria of the sigmoid colon in patients with Crohn's disease in acute stage. IHC, CD 163, hematoxylin,  $\times 200$

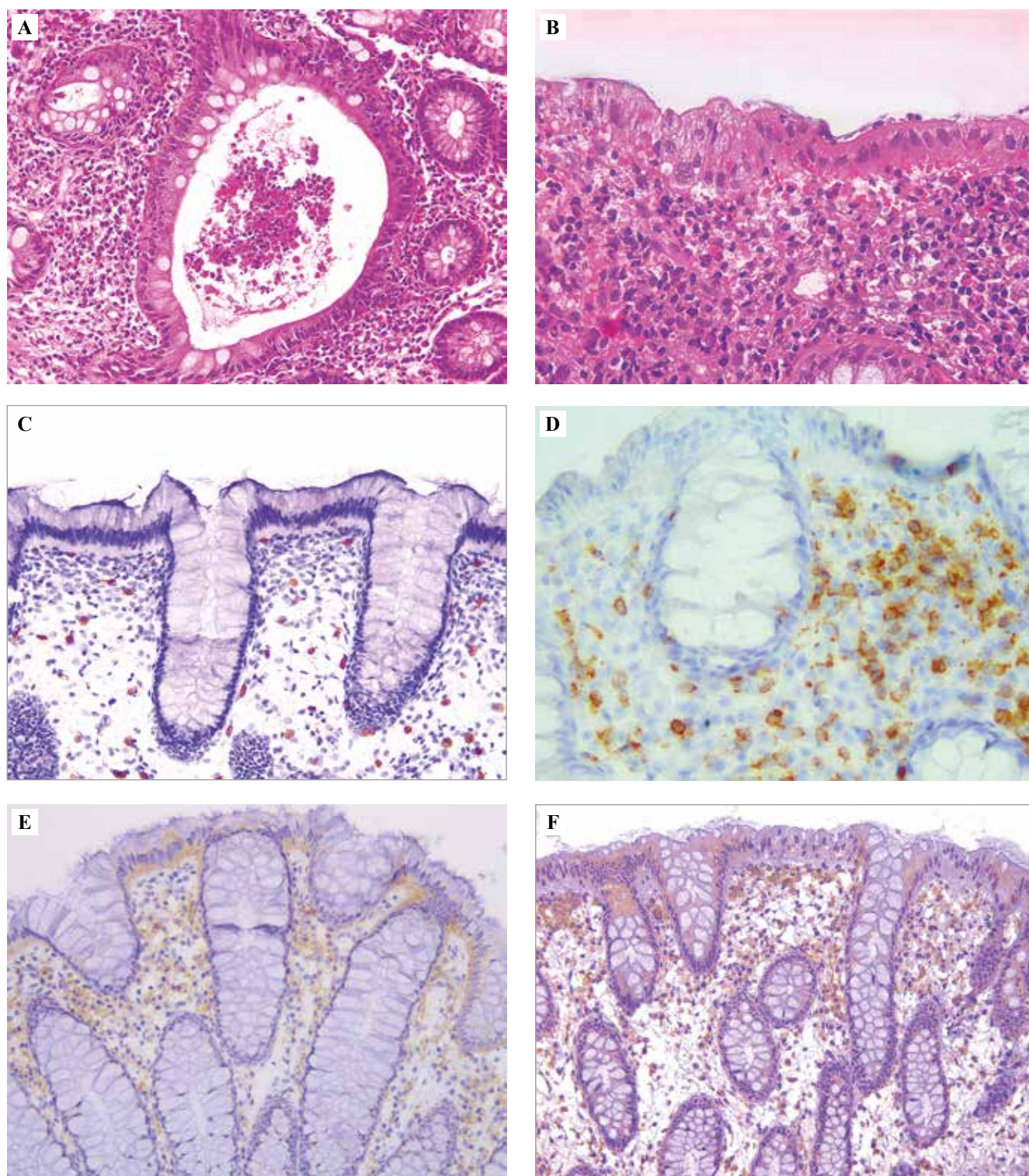


Рис. 5. Клетки инфильтрата собственной пластинки слизистой прямой кишки пациентов с язвенным колитом в стадии обострения.

А – нейтрофилы и эозинофилы с формированием крипт-абсцессов, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

В – нейтрофилы и эозинофилы, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . С – тучные клетки, ИГХ, CD117, окраска гематоксилином,  $\times 200$ .

Д – Т-лимфоциты. ИГХ, CD3,  $\times 400$ . Е – плазмациты, ИГХ, CD138, окраска гематоксилином,  $\times 200$ .

Ф – макрофаги, ИГХ, CD163, окраска гематоксилином,  $\times 200$

Fig. 5. Cells of the infiltrate of the rectal lamina propria in patients with ulcerative colitis in acute stage.

A – neutrophils and eosinophils with the formation of crypt abscesses, H&E stain,  $\times 200$ .

B – neutrophils and eosinophils, H&E stain,  $\times 400$ . C – mast cells, IHC, CD117, hematoxylin,  $\times 200$ .

D – T-lymphocytes, IHC, CD3,  $\times 400$ . E – plasma cells, IHC, CD138, hematoxylin,  $\times 200$ .

F – macrophages, IHC, CD163, hematoxylin,  $\times 200$

Таблица 4 | Table 4

Состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки прямой кишки, число клеток на 1 мм<sup>2</sup> |  
The composition of the infiltrate of the rectal lamina propria, the number of cells per 1 mm<sup>2</sup>

Клетки инфильтрата   Cells of the infiltrate	Синдром раздраженного кишечника   Irritable bowel syndrome	Болезнь Крона в стадии ремиссии   Crohn's disease in remission	Болезнь Крона в стадии обострения   Crohn's disease in acute stage	Язвенный колит в стадии ремиссии   Ulcerative colitis in remission	Язвенный колит в стадии обострения   Ulcerative colitis in acute stage
Нейтрофилы   Neutrophils	0 (0; 0)	0 (0; 4)	0 (0; 2) p <sub>1</sub> <0,0001	0 (0; 1) p <sub>2</sub> <0,0001	245 (96; 330) p <sub>0</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>2</sub> <0,0001
Эозинофилы   Eosinophils	0 (0; 12)	28 (8; 78)	28 (14; 96)	12 (6; 24)	88 (84; 284) p <sub>0</sub> <0,0001
CD163	300 (250; 363)	350 (250; 450) p <sub>1</sub> =0,0075	500 (400; 700) p <sub>0</sub> =0,0112	575 (450; 900) p <sub>0</sub> =0,0001, p <sub>1</sub> =0,0075	750 (650; 1000) p <sub>0</sub> <0,0001
CD3	200 (150; 300)	200 (150; 300) p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>2</sub> <0,0001	680 (420; 1408) p <sub>0</sub> <0,0001 p <sub>2</sub> <0,0001	750 (650; 1000) p <sub>0</sub> <0,0001, p <sub>1</sub> <0,0001	600 (500; 915) p <sub>0</sub> =0,0028
CD20	20 (0; 280)	40 (20; 85)	0 (0; 340)	30 (20; 40)	860 (595; 1110)
CD138	200 (160; 250)	180 (160; 200)	380 (300; 480)	80 (60; 100) p <sub>2</sub> =0,0014	300 (260; 380) p <sub>2</sub> =0,0014
CD117	150 (100; 200)	300 (200; 400)	225 (200; 288)	50 (50; 125) p <sub>2</sub> =0,0031	300 (200; 375) p <sub>2</sub> =0,0031

p<sub>0</sub> – статистически значимые различия с группой контроля; p<sub>1</sub> – статистически значимые различия между нозологиями;

p<sub>2</sub> – статистически значимые различия внутри нозологии, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Манна–Уитни, поправка Бонферрони на множественные сравнения, p<0,0125 (0,05/4)

p<sub>0</sub> – statistically significant differences with the control group; p<sub>1</sub> – statistically significant differences between nosologies;

p<sub>2</sub> – statistically significant differences within nosology, Kruskal–Wallis test, Mann–Whitney test, Bonferroni correction for multiple comparisons, p<0.0125 (0.05/4)

В отличие от других локализаций определены статистически значимо более высокие уровни CD3+ Т-лимфоцитов, CD138+ плазмочитов при болезни Крона и язвенном колите в стадии обострения (рис. 5 D, E) (табл. 4).

Макрофагов (рис. 5 F) больше в группах ВЗК по сравнению с группой СРК, а также при язвенном колите в стадии ремиссии по сравнению с болезнью Крона в стадии ремиссии. Наибольших значений их доля достигает при язвенном колите в стадии обострения, что статистически значимо выше по сравнению с болезнью Крона. При язвенном колите в стадии обострения (рис. 5 C) тучных клеток больше, чем при ремиссии (табл. 4). Число В-лимфоцитов (CD20+) не отличалось в группах ВЗК и СРК, достигало 20–160 на 1 мм<sup>2</sup> или 570–1880 мм<sup>2</sup> при очаговом скоплении, но статистически значимые различия не были выявлены, что связано с расположением В-лимфоцитов преимущественно в пределах узелков, которые характеризуются неравномерным распределением.

Отмечали положительную корреляционную связь между числом CD20+, CD138+ клетками с CD163+ ма-

крофагами в проксимальных отделах кишечника при БК как в стадии ремиссии (r=0,77; p<0,05), так и в стадии обострения (r=0,88; p<0,05). При ЯК число корреляционных связей оказалось минимальным, а именно между CD3+ и CD20+ (r=–0,9 p<0,05) в сигмовидной кишке, между CD163+ и CD3+ (r=–0,72, p<0,01) в прямой кишке.

### Обсуждение

Состав клеточного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки варьируебен, связан с различием этиопатогенеза воспалительных заболеваний кишечника [3]. В нашем исследовании клеточная инфильтрация была больше выражена в дистальных отделах кишечника, что может быть обусловлено бактериальной обсемененностью и воспалением преимущественно сигмовидной и прямой кишки при БК и ЯК [3, 12, 13]. При СРК инфильтрация CD3+ клетками в восходящей ободочной кишке оказалась больше в 4 раза, чем при БК в стадии ремиссии, и меньше в прямой кишке (при ЯК в стадии обострения в 3 раза и ремиссии в 3,75 раза). Лимфоплазмочитарная инфильт-



рация является нормальным компонентом собственной пластинки слизистой оболочки кишки, при СРК она больше, чем в норме [22]; снижение при БК в стадии ремиссии связано, вероятно, с иммуносупрессивной терапией. Установлено, что медиаторы, секретируемые Т-лимфоцитами, обеспечивают коммуникацию иммунных и стромальных клеток, могут приводить как к усилению воспаления, вызывая повреждение слизистой оболочки кишки, так и к его уменьшению, обеспечивая процесс регенерации [3, 6, 7, 10, 11, 14, 19]. В целом, увеличение инфильтрации слизистой оболочки кишки при обострении и ассоциация с ними указывают на их участие в патогенезе ВЗК. Собственная пластинка слизистой оболочки кишечника в норме содержит эозинофилы и единичные нейтрофилы. Полученные нами результаты коррелируют с данными литературы [21]. Нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация собственной соединительнотканной пластинки слизистой оболочки дистальных отделов кишечника выше при ЯК в стадии обострения по сравнению СРК, ЯК в стадии ремиссии, БК в стадии обострения и представляет собой первую линию защиты слизистой оболочки кишечника от антигенов [19]. Контролируемое увеличение числа нейтрофилов способствует удалению поврежденных клеток, тканей и привлечению в очаг воспаления макрофагов [3, 6, 7, 10, 11, 14, 19]. При ВЗК в собственной пластинке слизистой оболочки кишки отмечали больше макрофагов, чем при СРК, что может быть связано как с воспалением в стадии обострения, так и с регенерацией в стадии ремиссии. Число макрофагов было больше при БК в стадии обострения в подвздошной, сигмовидной, прямой кишке, а при ЯК (обострение) – в прямой кишке, что соответствует наиболее частой локализации патологического процесса. Не только увеличение числа макрофагов, но и изменение их поляризации (на воспалительные, М1, ранозаживляющие, М2) является характерной чертой ВЗК, а именно БК [19]. Число тучных клеток при ЯК больше, чем при БК в стадии обострения в восходящей ободочной и сигмовидной кишке [3, 6, 7, 10, 11, 14, 19], что является типичной чертой для ЯК в стадии обострения, преимущественно при локализации в толстой кишке.

Несмотря на преобладание пациентов с тотальным поражением кишечника, наиболее выраженные изменения наблюдали в дистальных отделах: в сигмовидной кишке при БК и прямой кишке при ЯК. С учетом этого подсчет клеток инфильтрата в собственной пластинке слизистой обоснован в сигмовидной и прямой кишке, но должен включать не только определение наличия криптитов и крипт-абсцессов, а также других компонентов. Данные литературы по числу клеток инфильтрата, таких как лимфоциты, плазмоциты, тучные клетки, крайне противоречивы. Вероятно, это связано с разными методиками выявления и большим субпопуляционным разнообразием клеток [23].

Число макрофагов при БК статистически значимо коррелирует с числом В-лимфоцитов, плазмоцитов

в подвздошной кишке, что говорит о присутствии гуморального компонента в патогенезе данной нозологии. При ЯК, несмотря на большое количество клеток инфильтрата, число корреляционных связей минимально – это может указывать на избыточное, неконтролируемое воспаление. Минимальное число корреляционных связей при БК в стадии ремиссии можно рассматривать как следствие иммуносупрессивной терапии. Двойственность клеток инфильтрата, которые участвуют как в воспалении, так и в регенерации, имеет большое значение. Также не стоит забывать о частом несоответствии эндоскопической и морфологической ремиссии.

### Заключение

Клеточный состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки кишки при воспалительных заболеваниях кишечника вариателен, зависит от локализации, нозологии, фазы течения болезни. Несмотря на эти различия, основными эффекторами воспаления при язвенном колите являются нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, число которых нарастает в дистальном направлении; при болезни Крона – макрофаги в проксимальных отделах кишечника. Тем не менее морфологическое исследование биоптатов сегодня является сложной задачей в связи с отсутствием однозначных критериев и определенных знаний о региональных различиях как в норме, так и при воспалительных заболеваниях кишечника, поэтому на данный момент не включает подсчет клеток инфильтрата, но является перспективным направлением в будущем.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.И. Бернарделли,

А.С. Некрасова.

Сбор и обработка материала – А.С. Некрасова, Л.Г. Матюшева,

А.М. Емелин, Ф.А. Индейкин, Л.И. Бернарделли.

Написание текста – Л.И. Бернарделли.

Редактирование – М.И. Скалинская, Р.В. Деев.

### Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.I. Bernardelli,

A.S. Nekrasova.

Collected the data and performed the analysis – A.S. Nekrasova,

L.G. Matyusheva, A.M. Emelin, F.A. Indeikin, L.I. Bernardelli.

Wrote the paper – L.I. Bernardelli.

Edited the manuscript – M.I. Skalinskaya, R.V. Deev.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that there is no conflict of interest.

### Литература/References

1. Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И., Веселов А.В., Сказываева Е.В., Расмагина И.А. и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. Вестник РАМН. 2020;75(1):27–35. DOI: 10.15690/vramn1219. Maev IV, Shelygin YuA, Skalinskaya MI, Veselov AV, Skazyvaeva EV, Rasmagina IA et al. The pathomorphosis of inflammatory bowel diseases. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(1):27–35 (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1219.

2. *Tkachev AV, Mkrtchyan LS, Nikitina KE, Volynskaya EI.* Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. Практическая медицина. 2012;3(58):17–22. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17719963> (получено 18.07.2024).  
*Tkachev AV, Mkrtchyan LS, Nikitina KE, Volynskaya EI.* Inflammatory bowel disease: crossing of the problems. Practical Medicine. 2012;3(58):17–22 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17719963> (accessed 18.07.2024).
3. *Kurashima Y, Kiyono H.* Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Ann Rev Immunol.* 2017;35:119–47. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424.
4. *Fernández-Tomé S, Ortega Moreno L, Chaparro M, Gisbert JP.* Gut microbiota and dietary factors as modulators of the mucus layer in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10224. DOI: 10.3390/ijms221910224.
5. *Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С.* Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):52–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59.  
*Kovaleva AL, Poluektova EA, Shifrin OS.* Intestinal barrier, permeability and nonspecific inflammation in functional gastrointestinal disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(4):52–59 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59.
6. *Patankar JV, Becker C.* Cell death in the gut epithelium and implications for chronic inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(9):543–56. DOI: 10.1038/s41575-020-0326-4.
7. *Шарапов И.Ю., Кварацхелия А.Г., Болгучева М.Б., Коротких К.Н.* Функциональная морфология бокаловидных клеток тонкой кишки при действии различных факторов. Журнал анатомии и гистопатологии. 2021;10(2):73–79. DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-73-79.  
*Sharapov IYu, Kvaratskheliya AG, Bolgucheva MB, Korotkikh KN.* Functional morphology of goblet cells of the small intestine under the influence of various factors. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2021;10(2):73–79 (In Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-73-79.
8. *Чуркова М.Л., Костюкевич С.В.* Эпителий слизистой оболочки толстой кишки в норме и при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5):128–132. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35606998> (получено 18.07.2024).  
*Churkova ML, Kostyukevich SV.* The epithelium mucosal of colon in normal and in functional and inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;153(5):128–132 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35606998> (accessed 18.07.2024).
9. *Liu CY, Cham CM, Chang EB.* Epithelial wound healing in inflammatory bowel diseases: the next therapeutic frontier. *Transl Res.* 2021;236:35–51. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.06.001.
10. *Oncel S, Basson MD.* Gut homeostasis, injury, and healing: new therapeutic targets. *World J Gastroenterol.* 2022;28(17):1725–50. DOI: 10.3748/wjg.v28.i17.1725.
11. *Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM.* Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunology.* 2017;8:598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.
12. *Walfish AE, Companioni RAC.* Crohn's disease (regional enteritis; granulomatous ileitis; granulomatous ileocolitis). MSD manual. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/inflammatory-bowel-disease-ibd/crohn-disease> (accessed 18.07.2024).
13. *Filidou E, Kolios G.* Probiotics in intestinal mucosal healing: a new therapy or an old friend? *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(11):1181. DOI: 10.3390/ph14111181.
14. *Золотова Н.А., Архиева Х.М., Зайратьянц О.В.* Эпителиальный барьер толстой кишки в норме и при язвенном колите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2):4–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13.  
*Zolotova NA, Akhrieva KhM, Zayratyants OV.* Epithelial barrier of the colon in health and patients with ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;162(2):4–13 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13.
15. *Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А., Бакулин И.Г., Бордин Д.С.* Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;139(3):4–12. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30507287> (получено 18.07.2024).  
*Knyazev OV, Shkurko TV, Fadeyeva NA, Bakulin IG, Bordin DS.* Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday, today, tomorrow. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;139(3):4–12 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30507287> (accessed 18.07.2024).
16. *Монтгомери Э.А., Вольтаджо Л.* Интерпретация биопсий желудочно-кишечного тракта. Т. 1. Неопухольевые болезни. Пер. с англ. / Под ред. П.Г. Малькова. Москва: Практическая медицина, 2019. 352 с.  
*Montgomery EA, Voltaggio L.* Biopsy interpretation of the gastrointestinal tract mucosa. Vol. 1. Non-Neoplastic. Transl. from Eng. / Ed. by PG Malkov. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2019. 352 p. (In Russ.).
17. *Мавликеев М.О.* Краткий курс гистологической техники: Учебно-методическое пособие / М.О. Мавликеев, С.С. Архипова, О.А. Чернова и др. Казань: Казанский университет, 2020. 107 с.  
*Mavlikeev MO.* Brief course in histological techniques. Educational and methodological manual / MO Mavlikeev, SS Arkhipova, OA Chernova et al. Kazan: Kazanskii universitet, 2020. 107 p.
18. *Sommer K, Wiendl M, Müller TM, Heidbreder K, Voskens C, Neurath MF et al.* Intestinal mucosal wound healing and barrier integrity in IBD-crosstalk and trafficking of cellular players. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:643973. DOI: 10.3389/fmed.2021.643973.
19. *Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдуганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). Колопроктология. 2020;19(2):8–38. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42904542> (получено 18.07.2024).  
*Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abduganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA et al.* Crohn's disease. Clinical

- recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42904542> (accessed 18.07.2024).
20. *Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдуганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И. и др.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):48–65. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24154150> (получено 18.07.2024).
- Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abduganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseyeva OP, Achkasov SI et al.* Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(1):48–65 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24154150> (accessed 18.07.2024).
21. *Silva J, Canção P, Espinheira MC, Trindade E, Carneiro F, Dias JA.* Eosinophils in the gastrointestinal tract: how much is normal? *Virchows Arch*. 2018;473(3):313–20. DOI: 10.1007/s00428-018-2405-2.
22. *Шептулин А.А., Кучумова С.Ю.* Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника (По материалам докладов 16-й Объединенной европейской недели гастроэнтерологии, Вена, 2008). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009;19(4):81–85. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12931245> (получено 18.07.2024).
- Sheptulin AA, Kuchumova SYu.* New in studying of irritable bowel syndrome (On the data of reports of the 16-th United European Gastroenterology Week; Vienna, 2008). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;19(4):81–85 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12931245> (accessed 18.07.2024).
23. *Щербаков И.Т., Леонтьева Н.И., Щербакова Э.Г., Хренников Б.Н.* Морфологическая характеристика разных отделов эндоскопически неизменной слизистой оболочки тонкой кишки у здоровых лиц. *Морфологические ведомости*. 2014;22(2):70–79. DOI: 10.20340/mv-mn.2014.0(2):70-79.
- Shcherbakov IT, Leontieva NI, Shcherbakova EG, Khrennikov BN.* Morphological characteristics of different parts of endoscopically intact mucosa of the small intestine of healthy individuals. *Morphological newsletter*. 2014;22(2):70–79 (In Russ.). DOI: 10.20340/mv-mn.2014.0(2):70-79.

### Информация об авторах

Людмила Ивановна Бернарделли – аспирантка кафедры патологической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

Федор Андреевич Индейкин – врач-патологоанатом Национального центра клинической морфологической диагностики.

Лилия Геннадьевна Матюшева – студентка 3-го курса медико-профилактического факультета Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

Алексей Михайлович Емелин – научный сотрудник лаборатории морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Мария Игоревна Скалинская – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

Анна Сергеевна Некрасова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

Роман Вадимович Деев – кандидат медицинских наук, доцент, первый заместитель директора НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

### Author information

Liudmila I. Bernardelli – Postgraduate Student, Department of Anatomic Pathology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-9077-7718>

Fedor A. Indeickin – Doctor of Anatomic Pathology, LLC National Center for Clinical Morphological Diagnosis. <https://orcid.org/0000-0002-1436-2235>

Lilia G. Matyusheva – 3<sup>rd</sup>-Year Student, Faculty of Preventive Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. <https://orcid.org/0000-0003-1746-8059>

Alexei M. Emelin – Researcher, Laboratory of Morphology and Pathology of the Musculoskeletal System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery” <https://orcid.org/0000-0003-4109-0105>

Maria I. Skalinskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. <https://orcid.org/0000-0003-0769-8176>

Anna S. Nekrasova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine, Neurology, General and Clinical Pharmacology with a course in Pharmacy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-5198-9902>

Roman V. Deev – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, First Deputy Director, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”. <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>