

Метастатическое поражение мягких мозговых оболочек и серого вещества головного мозга при меланоме кожи полового члена

Е.О. Зенцова¹, А.Л. Черняев^{1,2}, А.Е. Бирюков¹, О.А. Васюкова¹, А.С. Конторщиков¹, Л.М. Михалева¹

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

² ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

Резюме. Меланомы – это опухоль, вызванная злокачественным перерождением меланоцитов. Поражение центральной нервной системы при меланоме диагностируется у 40–50% пациентов с метастатической формой заболевания. В статье представлено клинико-морфологическое наблюдение метастазов меланомы кожи полового члена в мягких мозговых оболочках, коре и подкорковых ядрах обоих полушарий головного мозга в виде мелких узелков диаметром по 0,2 см при отсутствии метастатического поражения белого вещества, ствола головного мозга и мозжечка. Данное мозаичное распространение метастазов меланомы, придающее ткани головного мозга пестрый вид, до настоящего времени в литературе не описано. Диагноз был подтвержден позитивной реакцией НМВ-45 в клетках опухоли.

Ключевые слова: меланомы, метастазы меланомы, меланомы кожи полового члена, метастазы меланомы в головной мозг

Для корреспонденции: Елизавета Олеговна Зенцова. E-mail: liza-zentsova@mail.ru

Для цитирования: Зенцова Е.О., Черняев А.Л., Бирюков А.Е., Васюкова О.А., Конторщиков А.С., Михалева Л.М. Метастатическое поражение мягких мозговых оболочек и серого вещества головного мозга при меланоме кожи полового члена. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):62–67. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.62-67.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (№ FGFZ-2022-0033).

Статья поступила 12.04.2024. Получена после рецензирования 28.06.2024. Принята в печать 26.09.2024.

Metastatic lesion of the soft meninges and gray matter of the brain in penile mucosal melanoma

E.O. Zentsova¹, A.L. Cherniaev^{1,2}, A.E. Birukov¹, O.A. Vasyukova¹, A.S. Kontorshchikov¹, L.M. Mikhaleva¹

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”, Moscow, Russia

²Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

Abstract. Melanoma is a skin cancer caused by a malignancy of melanocytes. Damage to the central nervous system in melanoma is diagnosed in 40–50% of patients with a metastatic form of the disease. This article presents a clinical and morphological case of penile metastatic melanoma with lesions in the pia mater, cortex, and subcortical nuclei of both hemispheres in the form of small nodules of 0.2 cm in diameter in the absence of metastases in the white matter, brainstem, and cerebellum. This mosaic distribution of melanoma metastases gives the brain tissue a patchy appearance and, to the best of our knowledge, has not yet been described. The diagnosis was confirmed by a positive HMB-45 reaction in tumor cells.

Keywords: melanoma, metastatic melanoma, penile melanoma, brain metastases of the melanoma

Corresponding author: Elizaveta O. Zentsova. E-mail: liza-zentsova@mail.ru

For citation: Zentsova E.O., Cherniaev A.L., Birukov A.E., Vasyukova O.A., Kontorshchikov A.S., Mikhaleva L.M. Metastatic lesion of the soft meninges and gray matter of the brain in penile mucosal melanoma. Clin. exp. morphology. 2025;14(1):62–67 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.62-67.

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery” (No. FGFZ-2022-0033).

Received 12.04.2024. Received in revised form 28.06.2024. Accepted 26.09.2024.

Введение

Меланома кожи – это агрессивное заболевание с различной этиологией, неизвестной причиной высокой заболеваемости и смертности, которое представляет серьезную проблему для системы здравоохранения в разных странах [1]. Ранее считалось, что меланома непредсказуема, возникает в любом возрасте и приводит к смерти в течение нескольких месяцев, однако сейчас мнение об ее агрессивности неоднозначно. Существует все больше доказательств в поддержку теории (предположение W.H. Clark et al., 1969), что агрессивные формы (узловая и лентиго-меланома) являются конечным этапом развития длительно существующих поверхностных форм [2]. Переход от горизонтальной фазы к вертикальной происходит постепенно в сроки от 3–7 до 10–15 лет, и на этом пути могут быть выявлены признаки малигнизации большинства невусов по схеме ABCD (A – asymmetry (асимметрия), B – border (границы), C – colour (цвет), D – diameter (диаметр)). Было показано, что при I–II уровне инвазии (горизонтальная фаза) пятилетняя выживаемость пациентов составляет 95–100%, при III уровне – 80%, при IV уровне – 60–70% и при V уровне – 30–50% [3].

Меланома является опухолью нейроэктодермального происхождения, возникающей в результате злокачественной трансформации меланоцитов кожи [4]. Чаще всего она появляется на фоне пигментного невуса, составляет около 70% от всех случаев меланом, причем в 98% наблюдений поражает людей европеоидной расы [5].

В разных этнических группах заболеваемость меланомой сильно варьирует, что отличает ее от других злокачественных новообразований, и может быть связана со сниженным уровнем меланинового барьера. В то же время заболеваемость различна среди людей одной и той же этнической принадлежности в зависимости от региона проживания: был показан рост смертности с увеличением близости к экватору – феномен, который Генри Оливер Ланкастер в 1956 году назвал градиентом широты [6].

Клиническое наблюдение

Приводим наблюдение метастатического поражения головного мозга (ГМ) у мужчины 54 лет. В течение 9 месяцев пациент наблюдался по поводу меланомы кожи полового члена. Обратился с жалобами на наличие опухолевидного образования кожи основания полового члена. При осмотре врач-онколог обнаружил экзофитное образование около 2 см в диаметре на узком основании, по поводу которого было выполнено иссечение опухоли с пластикой прилежащими тканями. При гистологическом исследовании толщина опухоли по Бреслоу составила 11 мм, уровень инвазии по Кларку 4, число митозов более 1 на 1 мм², лимфоваскулярная инвазия не выявлена. Морфологическая картина соответствовала пигментной эпителиоидно-клеточной меланоме кожи полового члена (рис. 1). При молеку-

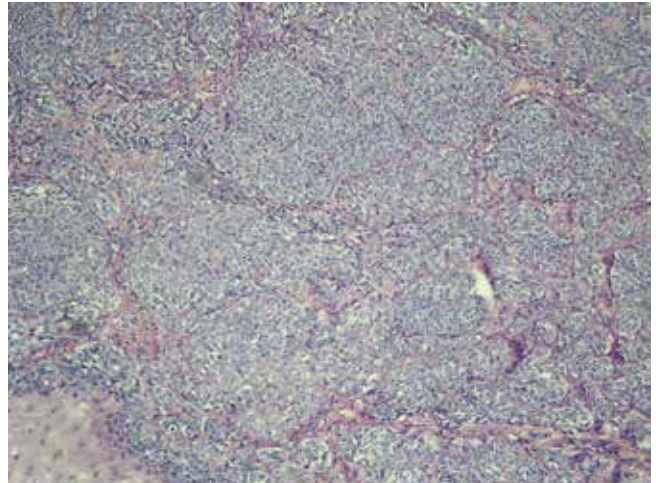


Рис. 1. Меланома кожи полового члена. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 1. Penile melanoma. H&E stain, ×100

лярно-генетическом исследовании выявлена мутация V600 в кодоне 600 (экзон 15) гена *BRAF*.

Спустя месяц после хирургического лечения проведена позитронно-эмиссионная томография – компьютерная томография (ПЭТ-КТ) органов малого таза, обнаружены метаболически активные правые паховые, правые наружные и общие подвздошные, забрюшинные, ретрокуральные, параэзофагеальные, левые надключичные лимфатические узлы. При гистологическом исследовании трепан-биопсии пахового лимфатического узла выявлен метастаз меланомы.

В дальнейшем пациент получал химиотерапию (дабрафениб в комбинации с траметинибом) с положительным эффектом: выявлено уменьшение пораженных лимфатических узлов в диаметре, при этом отмечены патологические изменения в легких (рекомендовано дифференцировать между воспалительными процессами и проявлениями лекарственной токсичности) и нарастание гидроперикарда. Из анамнеза также следует, что пациент страдал параноидальной шизофренией, дата постановки диагноза и имеющаяся симптоматика неизвестны. В медицинской документации не сообщалось о наличии каких-либо неврологических нарушений, визуализационные исследования головного мозга не проводились. В течение полугода лечения пациент жаловался на общую слабость, повышенную утомляемость и продолжающуюся потерю веса. По истечении полугода пациент умер.

Результаты аутопсийного исследования

Труп мужчины, правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы чистые, бледные. Склеры сероватые. Кожа полового члена чистая, бледная, косметический рубец длиной 1,5 см, головка полового члена гиперемирована на участке в диаметре до 2 см.

При исследовании головного мозга выявлен отек. Масса головного мозга составила 1600 г. Артерии ос-

нования мозга с полупрозрачными стенками, в интимах бляшек нет. Извилины уплощены, борозды сглажены. Вещество мозга на разрезе влажное, кровь растекается по поверхности в виде точек и полос, легко снимаемых ножом. На макроскопическом уровне выявлены множественные черные узелки диаметром от точечного до 0,2 см в коре всех отделов больших полушарий, полушарий мозжечка и в подкорковых ядрах обоих полушарий (рис. 2). В области полушарий мозжечка опре-

делялись неглубокие борозды от вдавления в большое затылочное отверстие, что является признаком отека головного мозга.

При гистологическом исследовании обнаружены метастазы меланомы в мягкой мозговой оболочке, коре и подкорковых ядрах головного мозга (рис. 3), ткани легкого (преимущественно периваскулярно, а также в капиллярах межальвеолярных перегородок) (рис. 4), печени (рис. 5). При иммуногистохимическом исследо-

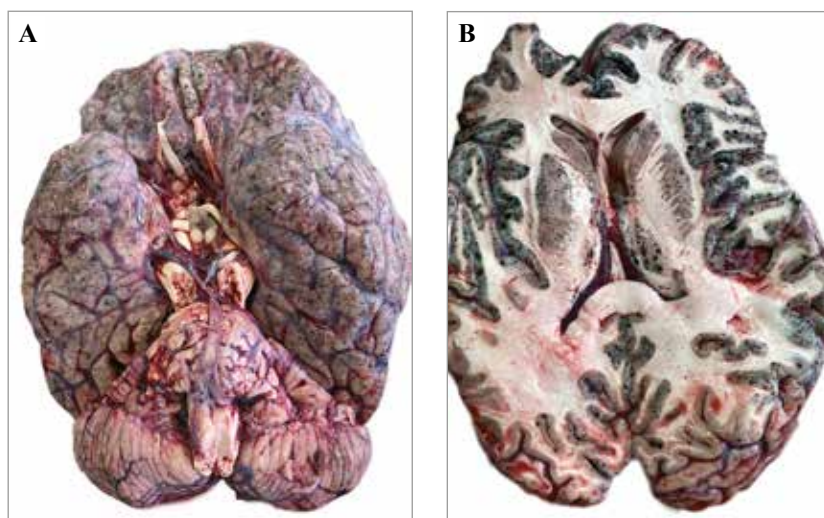


Рис. 2. Макроскопическая картина головного мозга.

А – метастазы меланомы в мягких мозговых оболочках больших полушарий; отсутствие метастазов в варолиевом мосте и полушариях мозжечка. В – метастазы меланомы в коре и подкорковых ядрах

Fig. 2. Gross appearance of the brain.

А – metastatic melanoma in the pia mater of both hemispheres; absence of the metastases in the pons Varolii and cerebellar hemispheres. В – metastatic melanoma in the brain cortex and basal nuclei

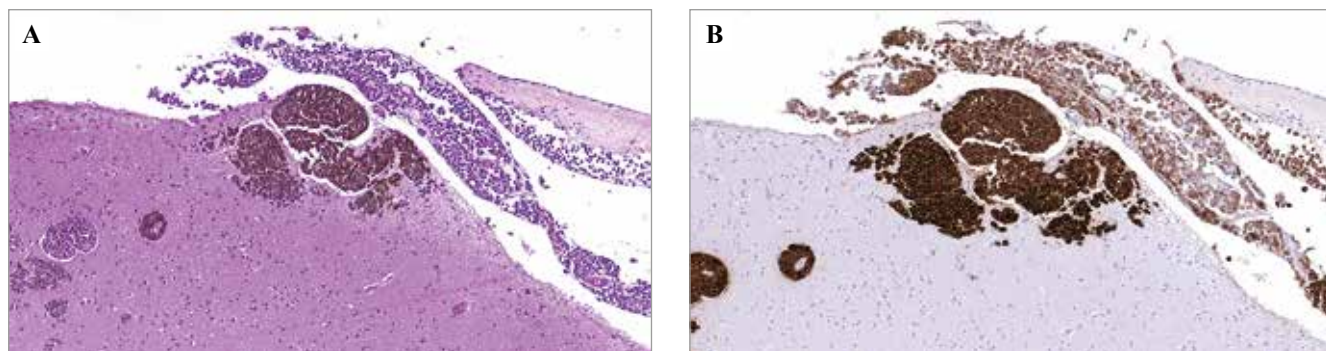


Рис. 3. Метастазы меланомы в мягкой мозговой оболочке и коре головного мозга.

А – окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$. В – реакция HMB-45 в опухолевых клетках. ИГХ окрашивание, $\times 100$

Fig. 3. Melanoma metastases in the pia mater and cerebral cortex.

А – H&E stain, $\times 100$. В – HMB-45-positive reaction in the tumor cells. IHC assay, $\times 100$

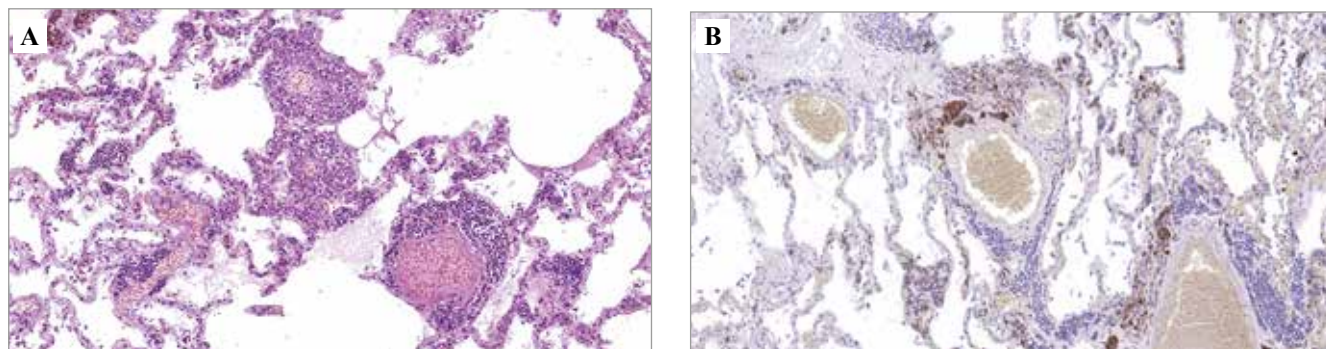


Рис. 4. Метастазы меланомы в легком периваскулярно.

А – окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$. В – реакция HMB-45 в опухолевых клетках. ИГХ окрашивание $\times 100$

Fig. 4. Perivascular metastases of melanoma in the lung tissue.

А – H&E stain, $\times 100$. В – HMB-45-positive reaction in the tumor cells. IHC assay, $\times 100$

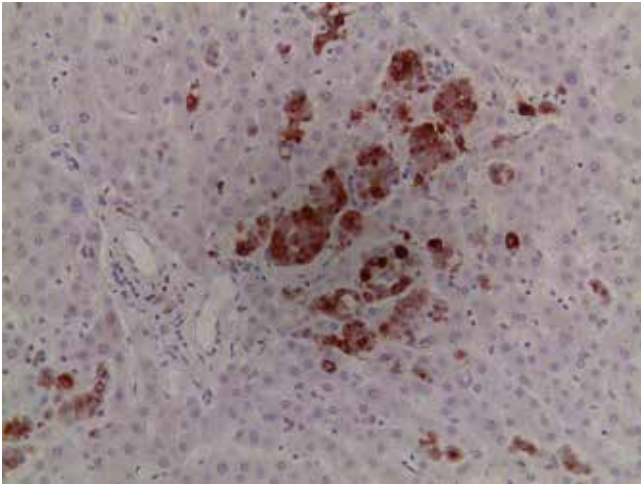


Рис. 5. Метастаз в печени. Реакция HMB-45 в клетках меланомы. ИГХ окрашивание $\times 200$

Fig. 5. Liver metastasis. HMB-45-positive reaction in the melanoma cells. IHC assay $\times 200$

вании во всех метастазах наблюдали положительную реакцию с HMB-45 в опухолевых клетках.

Исследование выполнено в рамках государственного задания лаборатории клинической морфологии, одобренного этической комиссией НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (протокол № 04/21 от 08.11.2021).

Обсуждение

Около 40 лет назад стало понятно, что меланома, ранее в большинстве случаев считавшаяся фатальной, может быть разделена на категории в зависимости от прогноза заболевания посредством использования прогностических моделей – уровней инвазии по Кларку и толщины по Бреслоу [7]. Толщина опухоли остается единственной наиболее полезной для клиницистов переменной. Бреслоу признал, что при меланоме толщиной менее 0,76 мм прогноз очень хороший и метастазы отсутствуют. Для большинства опухолей диаметр является мощным прогностическим признаком, однако некоторые меланомы могут обладать большим размером и при этом иметь очень хороший прогноз. Это связано с тем, что большинство меланом имеет обширный рост *in situ* или поверхностно инвазивный компонент, который не вызывает метастазирование. В связи с этим в 1967 году Кларк предложил модель из пяти уровней инвазии: уровень I, при котором поражение ограничено эпидермисом; уровень II, при котором новообразование распространяется на сосочковую дерму; III уровень, при котором формируется опухоль, заполняющая и расширяющая сосочковую дерму; уровень IV, при котором опухоль прорастает ретикулярную дерму; уровень V, при котором поражен подкожный слой. В 1970 году Бреслоу описал простую систему определения толщины меланомы путем измерения расстояния от верхнего края опухоли до максимального глубокого ее слоя [7].

Согласно данным ВОЗ, число смертей от меланомы в мире составляет примерно 48 000 ежегодно, при этом отмечается рост заболеваемости [8]. Меланома кожи – это вид опухоли, который можно визуально обнаружить, однако более чем у трети пациентов она выявляется уже при наличии метастазов [8]. В отличие от других онкологических заболеваний меланома характеризуется высоким риском метастазирования в ГМ [9]: меланома занимает третье место по частоте поражения ГМ, метастазы в ГМ диагностируются у половины пациентов с метастатической формой заболевания [10, 11]. К сожалению, у большинства этих пациентов очень неблагоприятный прогноз, средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет менее четырех месяцев [11, 12]. Чаще всего метастазы меланомы в ГМ сочетаются с кровоизлиянием в опухоль, что клинически проявляется у пациентов состоянием, похожим на инсульт. К особенностям внутримозговых метастазов меланомы относится их склонность к образованию множественных очагов. Кроме того, эта опухоль слабо чувствительна к ионизирующему облучению [13].

Наиболее информативным методом выявления метастазов в ГМ является магнитно-резонансная томография (МРТ) высокого разрешения с контрастным усилением, а компьютерная томография и/или МРТ без контрастного усиления менее информативны [9].

Меланома в отличие от других опухолей имеет ряд генетических особенностей, облегчающих прохождение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [13]: гиперэкспрессия хемокинового рецептора 4-го типа (CCR4) в клетках меланомы приводит к активации PI3K сигнального пути, играющего важную роль в пролиферации клеток опухоли [14]. Клетки меланомы синтезируют ряд ферментов, разрушающих связи между эндотелиоцитами, благодаря чему они способны проникать через ГЭБ. Высокий метастатический потенциал меланомы в ГМ реализуется за счет уникального взаимодействия между клетками опухоли и окружающими их структурами паренхимы мозга (нейроны, астроциты, олигодендроциты, микроглия и др.) [13]. У здоровых взрослых людей интактный ГЭБ ограничивает доступ Т-лимфоцитов в паренхиму ГМ, однако при нарушении целостности ГЭБ в процессе метастазирования Т-клетки могут проникать в ГМ. Таким образом, возникновение метастазов в ГМ происходит в условиях сложного взаимоотношения клеток опухоли с клетками паренхимы, стромы ГМ, иммунокомпетентных клеток сосудистой стенки, экстраклеточного матрикса и базальной мембраны ГЭБ [13, 15].

Заключение

Данное клиническое наблюдение интересно тем, что во время аутопсии были выявлены множественные мелкие узелки диаметром 0,2 см, соответствующие метастазам меланомы в коре, подкорковых ядрах обоих полушарий головного мозга и в мягкой мозговой оболочке, придающие мозгу пестрый вид. При этом от-

существовали метастазы в белом веществе, варолиевом мосте и продолговатом мозге и во всех структурах мозжечка. Данное мозаичное распространение метастазов меланомы в головном мозге до настоящего времени в литературе не описано. Метастазы меланомы были обнаружены в паховых лимфатических узлах, преимущественно справа по ходу подвздошных вен и артерий, в легких и в печени. Манифестация опухолевой прогрессии у мужчины среднего возраста развилась примерно через полгода после удаления первичной опухоли.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.Л. Черняев, Л.М. Михалева.

Сбор и обработка материала – Е.О. Зенцова, А.Е. Бирюков, О.А. Васюкова, А.С. Конторщикова.

Написание текста – Е.О. Зенцова, А.Л. Черняев.

Редактирование – А.Л. Черняев, Л.М. Михалева.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.L. Cherniaev, L.M. Mikhaleva.

Collected the data and performed the analysis – E.O. Zentsova, A.E. Birukov, O.A. Vasyukova, A.S. Kontorshchikov.

Wrote the paper – E.O. Zentsova, A.L. Cherniaev.

Edited the manuscript – A.L. Cherniaev, L.M. Mikhaleva.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Яргунин С.А., Лазарев А.Ф. Меланома кожи. Состояние проблемы. Обзор. Российский онкологический журнал. 2019;24(3-6):113–120. DOI: 10.18821/1028-9984-2019-24-3-6-113-120.
Yargunin SA, Lazarev AF. Skin melanoma. State of the problem. Review. Rossiiskii onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology. 2019;24(3-6):113–120 (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2018-24-3-6-113-120.
2. Clark WH Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Research*. 1969;29(3):705–27. PMID: 5773814.
3. Черенков В.Г., Локтионова М.А., Чистякова Т.В., Тверезовский С.А., Еришов А.А., Александров А.С. Меланома: проблемы и перспективы диагностики и лечения. Вестник Новгородского государственного университета. 2005;32:79–82. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14796676> (получено 10.04.2024).
Cherenkov VG, Loktionova MA, Chistyakova TV, Tverezovskii SA, Yerшов AA, Aleksandrov AS. Melanoma: problems and prospects of diagnostics and treatment. Vestnik of Novgorod State University. 2005;32:79–82 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14796676> (accessed 10.04.2024).
4. Eddy K, Chen S. Overcoming immune evasion in melanoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):8984. DOI: 10.3390/ijms21238984.
5. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther*. 2019;20(11):1366–79. DOI: 10.1080/15384047.2019.1640032.
6. Эркенова Ф.Д., Пузин С.Н. Статистика меланомы в России и странах Европы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2020;23(1):44–52. DOI: 10.17816/MSER34259.
Erkenova FD, Puzin SN. Statistics of melanoma in Russia and Europe. Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation. 2020;23(1):44–52 (In Russ.). DOI: 10.17816/MSER34259.
7. Elder DE. Thin melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(3):342–6. DOI: 10.5858/2009-0479-RA.1
8. Мацко Д.Е., Мяснянкин М.Ю., Анисимов В.В., Гафтон Г.И., Иванцов А.О. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика подногтевых меланом. Клиническая и экспериментальная морфология. 2018;1(25):12–18. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?yscl=&edn=yvjseg> (получено 10.04.2024).
Matsko DE, Myasnyankin MY, Anisimov VV, Gafton GI, Ivantsov AO. Morphologic and immunohistochemical characteristics of subungual melanoma. Clinical and experimental morphology. 2018;25(1):12–18 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?yscl=&edn=yvjseg> (accessed 10.04.2024).
9. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017;19(11):1511–21. DOI: 10.1093/neuonc/nox077.
10. Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*. 2011;117(8):1687–96. DOI: 10.1002/cncr.25634.
11. Valiente M, Ahluwalia MS, Boire A, Brastianos PK, Goldberg SB, Lee EQ et al. The evolving landscape of brain metastasis. *Trends Cancer*. 2018;4(3):176–96. DOI: 10.1016/j.trecan.2018.01.003.
12. Goyal S, Silk AW, Tian S, Mehnert J, Danish S, Ranjan S et al. Clinical management of multiple melanoma brain metastases: a systematic review. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):668–76. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1206.
13. Харкевич Г.Ю., Алешин В.А., Насхлеташвили Д.Р., Орлова К.В., Трофимова О.П., Демидов Л.В. Метастазы меланомы в головном мозге: современные возможности лечения. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2020;16(18):92–106. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-18-92-106.
Kharkevich GYu, Alyoshin VA, Naskhletashvili DR, Orlova KV, Trofimova OP, Demidov LV. Melanoma metastases in the brain: current treatment options. Effective Pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology. 2020;16(18):92–106 (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-18-92-106.
14. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, Huang AC, Tetzlaff MT, van de Wiel BA et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med*. 2021;27(2):301–9. DOI: 10.1038/s41591-020-01188-3.
15. Fazakas C, Wilhelm I, Nagyoszi P, Farkas AE, Haskó J, Molnár J et al. Transmigration of melanoma cells through the blood-brain barrier: role of endothelial tight junctions and melanoma-released serine proteases. *PLoS One*. 2011;6(6):e20758. DOI: 10.1371/journal.pone.0020758.

Информация об авторах

Елизавета Олеговна Зенцова – врач-патологоанатом референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии, лаборант-исследователь лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Андрей Львович Черняев – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии НИИ пульмонологии ФМБА России.

Андрей Евгеньевич Бирюков – кандидат медицинских наук, руководитель референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии, заведующий клинико-диагностическим центром, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Олеся Александровна Васюкова – научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Андрей Сергеевич Контрорщик – научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Author information

Elizaveta O. Zentsova – Pathologist, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Research Assistant, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0009-0004-5961-8355>

Andrey L. Cherniaev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Head of the Fundamental Pulmonology Department, Research Institute of Pulmonology.
<https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

Andrei E. Birukov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Head of the Clinical Diagnostic Center, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

Olesya A. Vasyukova – Researcher, Laboratory of Clinical Morphology Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-6068-7009>

Andrei S. Kontorshchikov – Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-1032-0353>

Lyudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>