

# Влияние предоперационной лучевой терапии на эффект хирургической усадки при раке прямой кишки

А.С. Горбунова, З.З. Мамедли, А.А. Анискин, Д.В. Кузьмичев, Н.А. Козлов, А.К. Цуцаев, Ф.М. Абдул, А.И. Капкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Арина Сергеевна Горбунова [Risharchy1@gmail.com](mailto:Risharchy1@gmail.com)

**Введение.** Актуальным вопросом является возможность выполнения хирургического отступа <2 см без повышения риска возникновения рецидива рака прямой кишки. Ранее исследования проводили на препаратах прямой кишки после выполнения резекции и формалиновой фиксации без учета сокращения тканей – хирургической усадки. Влияние различных комбинаций неoadъювантного лечения на хирургическую усадку не известно.

**Цель исследования** – изучить эффект усадки дистального края резекции прямой кишки при колоректальном раке после фиксации препарата в формалине, а также влияние предоперационной терапии на ее проявление.

**Материалы и методы.** В проспективный анализ включены 183 пациента с верифицированной аденокарциномой G1–3, которым было проведено хирургическое лечение. Пациентов разделили на 2 группы в зависимости от проведения предоперационной лучевой терапии. Выполняли измерение расстояния между нижним полюсом опухоли и дистальной границей резекции сразу после отсечения удаляемой кишки. После этого фиксировали препарат в 10 % растворе формалина и повторно измеряли дистальный клиренс.

**Результаты.** Медиана хирургической усадки после фиксации препарата в 10 % растворе формалина составила 22,46 % в контрольной группе и 19,27 % в группе лучевой терапии. В 101 случае хирургическая усадка превысила 20 %. Установлено статистически значимое различие в частоте возникновения хирургической усадки более 20 % в группе пациентов, не получавших лучевую терапию ( $p = 0,045$ ).

Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между хирургической усадкой и полом ( $p = 0,135$ ), локализацией опухоли в зависимости от отдела прямой кишки ( $p = 0,082$ ), распространенностью опухоли ( $p = 0,355$ ) и объемом выполненной операции ( $p = 0,225$ ).

**Заключение.** Условия измерения дистальной границы резекции влияют на оценку онкологического клиренса при интерпретации результатов патоморфологического заключения и определении результатов лечения. После лучевой терапии величина хирургической усадки часто сокращается, что важно учитывать при проведении хирургического лечения.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, дистальный край резекции, хирургическая усадка, формалиновая фиксация, неoadъювантная терапия

**Для цитирования:** Горбунова А.С., Мамедли З.З., Анискин А.А. и др. Влияние предоперационной терапии на эффект хирургической усадки при раке прямой кишки. Хирургия и онкология 2025;15(3):54–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-3-54-59>

## Effect of preoperative therapy on surgical shrinkage in rectal cancer

A.S. Gorbunova, Z.Z. Mamedli, A.A. Aniskin, D.V. Kuzmichev, N.A. Kozlov, A.K. Tsutsaev, F.M. Abdul, A.I. Kapkova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Arina Sergeevna Gorbunova [Risharchy1@gmail.com](mailto:Risharchy1@gmail.com)

**Background.** The possibility of performing a surgical margin of less than 2 cm without increasing the risk of recurrence is an important problem. Most studies were conducted on a specimen examined after resection and formalin fixation without taking into account tissue contraction – surgical shrinkage. The effect of neoadjuvant treatment combinations on surgical shrinkage is also not determined.

**Aim.** To study the effect of shrinkage of the distal margin of resection of the rectum in colorectal cancer after formalin fixation, as well as the effect of preoperative therapy on the shrinkage.

**Materials and methods.** In total, 183 patients with histologically verified rectal and sigmoid colon cancer (adenocarcinoma G1–3) who underwent surgical treatment were prospectively analyzed. The distance between the lower pole of the tumor and the distal resection margin was measured immediately after excision. Then, this parameter was measured after fixation of the specimen in 10 % formalin solution.

**Results.** Median rectal shrinkage after formalin fixation of the specimen was 22.46 % in the surgical treatment group and 19.27 % in the radiation therapy group. In 101 cases, rectal shrinkage was more than 20 %. A statistically significant difference was found in the incidence of surgical shrinkage more than 20 % in the group of patients who did not receive radiotherapy ( $p = 0.045$ ).

No statistically significant relationship was found between surgical shrinkage and gender ( $p = 0.135$ ), tumor location ( $p = 0.082$ ), or tumor advancement ( $p = 0.355$ ). There was also no statistical significance between surgical shrinkage and the type of surgery ( $p = 0.225$ ).

**Conclusion.** Measurement of the distal resection margin under different conditions influences the assessment of oncologic clearance when interpreting pathological findings and determining treatment outcomes. Radiotherapy is associated with higher probability of a lower degree of rectal shrinkage, which may be of significant importance in surgical treatment.

**Keywords:** rectal cancer, distal resection margin, surgical shrinkage, formalin fixation, neoadjuvant therapy

**For citation:** Gorbunova A.S., Mamedli Z.Z., Aniskin A.A. et al. Effect of preoperative therapy on surgical shrinkage in rectal cancer. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(3):54–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-3-54-59>

## Введение

Длительное время для обеспечения радикальности хирургического лечения рака прямой кишки «правило 5 см» являлось стандартом дистального отступа. Однако в течение нескольких десятилетий с целью увеличения частоты сфинктеросохраняющих операций продолжалось постепенное снижение допустимых значений дистального края резекции. Необходимость хирургического отступа в 5 см в связи с дистальным распространением опухоли стала считаться переоцененной [1–4]. Появление новых хирургических техник и современных циркулярных сшивающих аппаратов позволило выполнять сфинктеросохраняющие операции с формированием анастомозов на дистальных участках прямой кишки с уменьшением клиренса [5].

С 1954 г. широкое распространение получило правило о выполнении хирургического отступа длиной 2 см, при этом сохранялись попытки ее сокращения до 1 см и менее без увеличения частоты возникновения локорегионарного рецидива заболевания [6, 7].

Так, в исследовании К. Вујко и соавт., включающем 948 пациентов с дистальным краем резекции <1 см и 4626 – с >1 см, сравнивали частоту возникновения локорегионарного рецидива среди пациентов с дистальным краем резекции >5 и <5 мм. Согласно результатам, резекции <1 см и ≤5 мм не влияли на частоту рецидивов, однако статистическая значимость не достигнута. В данном исследовании не указан способ измерения дистального отступа препарата прямой кишки, который мог повлиять на оценку величины дистального края резекции [8].

Однако данные, полученные при визуальном интраоперационном измерении и зафиксированные в патоморфологическом заключении, могут разли-

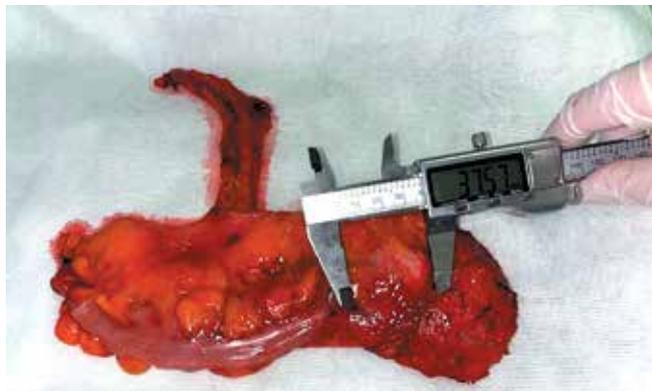
чаться [9]. Значительную роль в этом играет явление хирургической усадки [10]. В работах, посвященных влиянию дистального края резекции на риск возникновения рецидивов, оно не отмечено. Эффект усадки имеет большое значение при определении хирургической границы резекции, так как интраоперационные данные могут не совпадать с данными после фиксации препарата. Возможные различия могут привести к сомнениям в онкологической адекватности границ резекции.

## Материалы и методы

На базе отделения абдоминальной онкологии № 3 (колопроктологии) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведен проспективный анализ, включающий пациентов с гистологически верифицированным раком прямой кишки и ректосигмоидного отдела кишки со стадией опухолевого процесса T ≤4a (CRM±) N0–2M0–1, которым выполняли операцию в 2024–2025 гг.

Измерение дистального отступа проводили в течение 10 мин после выполнения резекции прямой кишки. При этом физическое воздействие на стенку кишки было минимизировано. Дистальный край опухоли маркировали при помощи фиксации стенки кишки булавкой на пенопластовой пластине (рис. 1).

После этого в патологоанатомическом отделении фиксировали препарат в 10 % растворе формалина в течение 24–48 ч при комнатной температуре. Оценку отступа проводили до и после фиксации в формалине при помощи штангенциркуля с фотофиксацией препаратов (рис. 2). При интраоперационном обнаружении врастания опухоли в соседние структуры и выполнении мультिवисцеральной резекции *en bloc* пациент не включался в исследование.



**Рис. 1.** Измерение дистального отступа препарата прямой кишки после выполнения резекции

**Fig. 1.** Measurement of the distal margin of a rectal specimen after resection



**Рис. 2.** Измерение дистального отступа препарата прямой кишки после его фиксации в 10 % растворе формалина

**Fig. 2.** Measurement of the distal margin of a rectal specimen after its fixation on 10 % formalin solution

Далее сравнивали величину хирургической усадки препаратов кишки между группами пациентов до и после фиксации.

Статистический анализ выполняли в программе IBM SPSS Statistics 23. Оценку нормального распределения проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для определения статистически значимых различий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ. Две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Связи между качественными признаками в 2 независимых группах анализировали, используя точный критерий Фишера.

### Результаты

В исследование включено 183 пациента (табл. 1).

При оценке дистального края резекции без учета проведения неoadьювантного лечения его медиана до фиксации в формалине составила 32,03 мм ( $Q_1 = 20,82$ ;

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование,  $n = 183$

**Table 1.** Characteristics of the patients included in the study,  $n = 183$

Характеристика Characteristic	$n$ (%)
Пол: Gender:	
мужской male	87 (52,5)
женский female	96 (47,5)
Локализация опухоли: Tumor location:	
верхнеампулярный отдел upper ampulla	38 (20,8)
среднеампулярный отдел middle ampulla	80 (43,7)
нижнеампулярный отдел lower ampulla	65 (35,5)
Стадия cT по классификации TNM: cT stage according to the TNM classification:	
cT1	12 (6,6)
cT2	45 (24,6)
cT3	109 (59,6)
cT4a	17 (9,3)
Стадия cN по классификации TNM: cN stage according to the TNM classification:	
cN0	83 (45,3)
cN1	84 (45,9)
cN2	16 (8,7)
Стадия cM по классификации TNM: cM stage according to the TNM classification:	
cM0	177 (96,7)
cM1	6 (3,3)
Индекс массы тела: Body mass index:	
16–18,5	7 (3,8)
18,5–25	60 (32,8)
25–30	67 (36,6)
30–35	42 (23,0)
35–40	7 (3,8)
Проведение предоперационной лучевой терапии: Preoperative radiotherapy:	
да yes	67 (36,6)
нет no	116 (63,4)
Тип операции: Surgery type:	
парциальная мезоректумэктомия partial mesorectal excision	9 (16)
тотальная мезоректумэктомия total mesorectal excision	37 (66)
брюшно-анальная резекция abdominoperineal resection	10 (18)

$Q_3 = 53,18$ ). Медиана дистального отступа фиксированных препаратов – 24,95 мм ( $Q_1 = 15,74$ ;  $Q_3 = 40,45$ ). Медиана хирургической усадки вне зависимости от

**Таблица 2.** Вариабельность дистального отступа до и после фиксации в 10 % растворе формалина в зависимости от проведения предоперационной лучевой терапии перед операцией

**Table 2.** Variability of distal margin before and after fixation in 10 % formalin solution depending on administration of preoperative radiotherapy

Проведение лучевой терапии Preoperative radiotherapy	До фиксации, мм Before fixation, mm			После фиксации, мм After fixation, mm			Хирургическая усадка, % Surgical shrinkage, %
	Медиана отступа Median margin	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	Медиана отступа Median margin	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	
Нет No	39,52	41,35	50,59	24,42	23,06	31,35	22,46
Да Yes	29,38	31,04	38,35	17,00	17,34	23,67	19,27

проведенного лечения составила 20,82 % (Q<sub>1</sub> = 14,21; Q<sub>3</sub> = 32,44).

Результаты сравнения медиан дистального края резекции и доли хирургической усадки в зависимости от проведения лучевой терапии в предоперационном периоде отображены в табл. 2 ( $p < 0,0001$ ).

Хирургическая усадка составила 19,27 % (Q<sub>1</sub> = 19,11; Q<sub>3</sub> = 27,86) в группе пациентов после проведения лучевой терапии и 22,46 % (Q<sub>1</sub> = 21,85; Q<sub>3</sub> = 26,97) среди пациентов без неoadъювантного лечения.

В 101 случае хирургическая усадка прямой кишки составила более 20 % (у 30 пациентов в группе лучевой терапии и у 71 – без проведения лечения). У 82 больных зафиксирована хирургическая усадка менее 20 % (среди них 37 пациентам проведена лучевая терапия и 45 – нет). По результатам статистического анализа с использованием точного критерия Фишера установлено статистически значимое различие ( $p = 0,045$ ) в частоте возникновения хирургической усадки более 20 % в группе пациентов, не получавших лучевую терапию. При проведении однофакторного дисперсионного анализа (Analysis of Variance, ANOVA) для оценки связи между индексом массы тела и процентом хирургической усадки прямой кишки не выявлено статистически значимой взаимосвязи между этими показателями. Также не выявлено статистически значимой взаимосвязи между хирургической усадкой и полом ( $p = 0,135$ ), локализацией опухоли в зависимости от отдела прямой кишки ( $p = 0,082$ ), распространенностью опухоли ( $p = 0,355$ ).

При оценке влияния объема операции (брюшно-анальная резекция, тотальная или парциальная мезоректумэктомия) на величину хирургического отступа выявлена статистически значимая связь между ее снижением и выполнением брюшно-анальной резекции ( $p < 0,0001$ ). Однако зависимость хирургической усадки от объема операции не является статистически значимой ( $p = 0,225$ ).

### Обсуждение

Хирургическая усадка является широко известным явлением и изучена на различных тканях [11–13].

Значительная часть процесса усадки происходит в первые 20 мин после удаления ткани из организма. Величина усадки зависит от вида фиксирующего раствора, типа ткани, длительности промежутка времени от резекции до фиксации, ее продолжительности и расположения опухоли [14, 15]. В исследовании P.L. Docquier и соавт. показано, что формалиновая фиксация вызывает глобальную усадку жировых тканей, увеличение ширины мышечной ткани и сокращение ее длины, а также проникает во всю ткань, вызывая обезвоживание и усадку без нарушения клеточной целостности. В работе отмечена несущественная усадка костной ткани [16].

В условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина ранее проводилось исследование хирургической усадки кишки среди пациентов с колоректальным раком без ранее проведенного неoadъювантного лечения. В проспективное исследование включены 20 пациентов с диагнозом рака прямой и сигмовидной кишки, которым проводили хирургическое лечение. Расстояние между нижним полюсом опухоли и дистальной границей резекции измеряли сразу после отсечения (*in vivo*), в течение 12 мин после последнего измерения (*ex vivo*) и после фиксации препарата в формалине (*in vitro*). Выявлено, что средняя усадка дистальной границы резекции от *in vivo* до *ex vivo* составила 30,5 мм (25,5 %;  $p = 0,0001$ ), а от *in vivo* до *in vitro* – 51,0 мм (44,2 %;  $p = 0,0001$ ). Следует отметить, что пациентам не проводили неoadъювантное лечение, влияние которого могло отразиться на показателе хирургической усадки [17]. В ранее проведенном исследовании N.S. Goldstein и соавт. хирургическая усадка составила 40 % [15].

В настоящем исследовании зафиксировано влияние лучевой терапии на эффект хирургической усадки.

Эффекты лучевой терапии на ткани в зависимости от момента их возникновения можно разделить на ранние и поздние [18].

Ранними могут быть развитие отека и воспалительных реакций, они наиболее заметны в тканях с быстпролиферирующими клетками, к которым относят клетки желудочно-кишечного тракта. В этот

период запускаются различные клеточные сигнальные пути, которые приводят к активации провоспалительных и профибротических цитокинов, каскадов свертывания крови и повреждению сосудов [19]. Поздние осложнения патологически разнообразны, но включают фиброз, некроз, атрофию и повреждение сосудов [20]. Повреждение сосудов и высвобождение вазоактивных цитокинов приводят к образованию фибрина и формированию коллагена. Возникающий тромбоз вызывает гибель паренхиматозных клеток, атрофию сосудистой сети, нарушение клеточного взаимодействия и гипоксию [21]. Степень хирургической усадки в результате претерпеваемых тканями изменений может отличаться от сокращения неизменной ткани, в связи с чем величина хирургического отступа по патоморфологическим данным может не совпадать с интраоперационными измерениями.

Частота возникновения локального рецидива связана с длиной дистального края резекции. Результаты исследований минимального хирургического отступа в совокупности с клиническими данными остаются противоречивыми [7, 18, 22].

Актуальным вопросом является возможность выполнения хирургического отступа <2 см без повышения риска возникновения рецидива. Исследования проводятся на фиксированных препаратах без учета эффекта хирургической усадки, а также влияния на него неoadъювантного лечения. При оценке дистального отступа необходимо принимать во внимание факт ранее проведенного лечения, особенно лучевой терапии, для выполнения адекватной хирургической границы резекции.

### Заключение

Результаты исследования установили достоверную связь между величиной хирургической усадки и фактом проведения предоперационной лучевой терапии. После ее проведения отмечается уменьшение величины хирургической усадки, что может быть связано с патофизиологическими процессами в тканях. Существует возможность контроля выполнения онкологически безопасной дистальной границы резекции с учетом эффекта хирургической усадки и ранее проведенного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lange M.M., Rutten H.J., van de Velde C.J.H. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908–2008. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:456–63. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.09.012
2. Galler A.S., Petrelli N.J., Shakamuri S.P. Rectal cancer surgery: a brief history. *Surg Oncol* 2011;20(4):223–30. DOI: 10.1016/j.suronc.2010.01.001
3. Dixon C.F. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Ann Surg* 1948;128(3):425–42. DOI: 10.1097/0000658-194809000-00009
4. Williams N.S., Dixon M.F., Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 1983;70(3):150–4. DOI: 10.1002/bjs.1800700305
5. Kajmolli A., McGuirk M., Gachabayov M. et al. Evolution of the circular stapler in rectal cancer surgery. *Surg Technol Int* 2020;37:99–101. PMID: 33245140
6. Bernstein T.E., Endreseth B.H., Romundstad P., Wibe A. Norwegian Colorectal Cancer Registry. What is a safe distal resection margin in rectal cancer patients treated by low anterior resection without preoperative radiotherapy? *Colorectal Dis* 2012;14(2):e48–55. DOI: 0.1111/j.1463-1318.2011.02759.x
7. Kang D.W., Kwak H.D., Sung N.S. et al. Oncologic outcomes in rectal cancer patients with a  $\leq 1$ -cm distal resection margin. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(3):325–32. DOI: 10.1007/s00384-016-2708-1
8. Bujko K., Rutkowski A., Chang G.J. et al. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Indian J Surg Oncol* 2012;3(2):139–46. DOI: 10.1007/s13193-012-0158-y
9. Li Y., Wang J., Ma X. et al. A review of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Biol Sci* 2016;12(8):1022–31. DOI: 10.7150/ijbs.15438
10. Manegold P., Taukert J., Neeff H. et al. The minimum distal resection margin in rectal cancer surgery and its impact on local recurrence – a retrospective cohort analysis. *Int J Surg* 2019;69:77–83. DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.07.029
11. Bondeven P., Hagemann-Madsen R.H., Bro L. et al. Objective measurement of the distal resection margin by MRI of the fresh and fixed specimen after partial mesorectal excision for rectal cancer: 5 cm is not just 5 cm and depends on when measured. *Acta Radiol* 2016;57(7):789–95. DOI: 10.1177/0284185115604007
12. Akgul M., Arslan A.I., Yazici C. et al. The shrinkage effect of formalin on renal cell carcinoma: does it change the stages. *J Pak Med Assoc* 2022;72(11):2175–9. DOI: 10.47391/JPMA.3107
13. Kshithi K., Kamboj V., Sreedharan S. et al. Effect of formalin fixation on tumour size and margins in head and neck cancer specimens. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2022;42(5):434–40. DOI: 10.14639/0392-100X-N2185
14. Pangare T.B., Waknis P.P., Bawane S.S. et al. Effect of formalin fixation on surgical margins in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75(6):1293–8. DOI: 10.1016/j.joms.2016.11.024
15. Goldstein N.S., Soman A., Sacksner J. Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between *in vivo* and *in vitro* measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. *Am J Clin Pathol* 1999;111(3):349–51. DOI: 10.1093/ajcp/111.3.349
16. Docquier P.L., Paul L., Cartiaux O. et al. Formalin fixation could interfere with the clinical assessment of the tumor-free margin in tumor surgery: magnetic resonance imaging-based study. *Oncology* 2010;78(2):115–24. DOI: 10.1159/000306140
17. Горбунова А.С., Анискин А.А., Кузьмичев Д.В. и др. Дистальный край резекции в колоректальной хирургии *in vivo* и после формалиновой фиксации. *Хирургия и онкология* 2025;15(1):36–41. DOI: 10.17650/2949-5857-2025-15-1-36-41

- Gorbunova A.S., Aniskin A.A., Kuzmichev D.V. et al. Distal resection margin in colorectal surgery *in vivo* and after formalin fixation. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1):36–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2949-5857-2025-15-1-36-41
18. Stone H.B., Coleman C.N., Anscher M.S., McBride W.H. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003;4(9):529–36. DOI: 10.1016/s1470-2045(03)01191-4
19. O'Brien P.C. Radiation injury of the rectum. *Radiother Oncol* 2001;60(1):1–14. DOI: 10.1016/s0167-8140(01)00378-4
20. Coia L.R., Myerson R.J., Tepper J.E. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1213–36. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00419-L
21. Vujaskovic Z., Anscher M.S., Feng Q. et al. Radiation-induced hypoxia may perpetuate late normal tissue injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(4):851–5. DOI: 10.1016/s0360-3016(01)01593-0
22. Shirouzu K., Isomoto H., Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995;76(3):388–92. DOI: 10.1002/1097-0142(19950801)76:3<388::aid-cnrc2820760307>3.0.co;2-y

#### Вклад авторов

А.С. Горбунова, З.З. Мамедли, А.А. Анискин, Д.В. Кузьмичев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материалов, статистическая обработка, написание текста статьи;  
Н.А. Козлов, А.К. Цуцаев: подготовка препарата к патоморфологическому исследованию, проведение измерения препаратов после формалиновой фиксации;  
Ф.М. Абдул, А.И. Капкива: редактирование статьи.

#### Authors' contributions

A.S. Gorbunova, Z.Z. Mamedli, A.A. Aniskin, D.V. Kuzmichev: concept and design of the study, data collection and processing, statistics, text writing;  
N.A. Kozlov, A.K. Tsutsaev: preparation of the specimen for pathomorphological examination, measurement of specimen after formalin fixation;  
F.M. Abdul, A.I. Kapkova: text editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Горбунова / A.S. Gorbunova: <https://orcid.org/0009-0008-4143-2615>  
З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>  
А.А. Анискин / A.A. Aniskin: <https://orcid.org/0000-0002-6123-3903>  
Д.В. Кузьмичев / D.V. Kuzmichev: <https://orcid.org/0000-0002-8129-5394>  
Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>  
А.К. Цуцаев / A.K. Tsutsaev: <https://orcid.org/0009-0005-8645-4365>  
Ф.М. Абдул / F.M. Abdul: <https://orcid.org/0009-0005-8860-8882>  
А.И. Капкива / A.I. Kapkova: <https://orcid.org/0009-0005-9075-7123>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The work was performed without external funding.