

М.В. Мнихович^{1,2}, М.М. Тернов¹, В.Г. Мигляс³

Предрак и рак молочной железы:

световая и электронномикроскопическая оценка

экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенеза и клеточного микроокружения

¹Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва, Российская Федерация,

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация,

³Ужгородский национальный университет, Украина

Ключевые слова: молочная железа, клеточное микроокружение, экстрацеллюлярный матрикс, ангиогенез, рак молочной железы.

Приводятся данные светового и электронномикроскопического исследования экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенеза и клеточного микроокружения при дисгормональных гиперплазиях, фиброаденомах и раке молочной железы. Показано, что экстрацеллюлярный матрикс при фиброаденомах и дисгормональных гиперплазиях характеризуется идентичностью изменений и отличается при раке молочной железы. Микроциркуляторному компоненту рака молочной железы свойственна гистофизиологическая неоднородность, которая проявляется активацией ангиогенеза, относительной дифференцировкой сосудов и регрессией отдельных звеньев микроциркуляторного русла. Процессы строобразования при гиперплазиях и опухолях молочной железы связаны с наличием определенного количества макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток.

Передрак і рак молочної залози: світлова й електронномікроскопічна оцінка екстрацелюлярного матриксу, ангиогенезу й клітинного мікрооточення

М.В. Мнихович, М.М. Тернов, В.Г. Мигляс

Наведено дані світлового й електронномікроскопічного дослідження екстрацелюлярного матриксу, ангиогенезу й клітинного мікрооточення при дисгормональних гіперплазіях, фібroadеномах і раку молочної залози. Показано, що екстрацелюлярний матрикс при фібroadеномах і дисгормональних гіперплазіях характеризується ідентичністю змін і відрізняється при раку молочної залози. Мікроциркуляторному компоненту раку молочної залози властива гістофізіологічна неоднорідність, що проявляється активацією ангиогенезу, відносним диференціюванням судин і регресією окремих ланок мікроциркуляторного русла. Процеси строутворення при гіперплазії та пухлинах молочної залози пов'язані з наявністю певної кількості макрофагів, лімфоцитів і плазматичних клітин.

Ключові слова: молочна залоза, клітинне мікрооточення, екстрацелюлярний матрикс, ангиогенез, рак молочної залози.

Патологія. – 2011. – Т.8., №1. – С. 36–41

Precancer and breast cancer: light and electron assessment of extracellular matrix, angiogenesis and the microenvironment cell

M.V. Mnihovich, M.M. Ternov, V.G. Miglyas

The article shows data of light and electron microscopic examination of the extracellular matrix, angiogenesis and cellular microenvironment at dishormonal hyperplasia, fibroadenoma and breast cancer. It was shown that the extracellular matrix in fibroadenoma and dishormonal hyperplasia are characterized by identity of changes and is different in breast cancer. Microcirculatory component of breast cancer is characterized by histophysiological heterogeneity, which manifests in the activation of angiogenesis, relative differentiation of vessels and regression of some links of microcirculation. Processes of stroma formation in hyperplasia and tumors of the breast are associated with the presence of a certain number of macrophages, lymphocytes and plasma cells.

Key words: mammary gland, cellular microenvironment, extracellular matrix, angiogenesis, breast cancer.

Pathologia. 2011; 8(1): 36–41

Последние годы характеризуются резким возрастанием частоты заболеваний молочных желез (МЖ).

Проблема новообразований молочной железы содержит целый ряд нерешенных вопросов, связанных с ранней диагностикой карцином и предраковых изменений в молочной железе. Часто возникают трудности при трактовке гистогенеза, степени дифференцировки новообразований, определении стадий начальных форм неопластического процесса [1–3,13]. Наибольший удельный вес среди доброкачественных патологий у женщин различных возрастных групп составляют гиперпластические процессы, объединенные общим

термином «фиброзно-кистозная болезнь», или «мастопатия» [3,5,6,12].

К предопухолевым (доброкачественным) заболеваниям молочных желез, прежде всего, относятся различные варианты дисплазии молочных желез (фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ), более известная как фиброзно-кистозная мастопатия). По определению ВОЗ (1984), ФКБ представляет собой «комплекс процессов, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочных желез с формированием ненормальных соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в молочной железе изменений фиброз-

ного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто, но не обязательно, сосуществуют» [3]. До сих пор в онкоморфологии фиброзно-кистозная мастопатия, как правило, рассматривалась как потенциальный источник развития рака молочной железы.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин, а статистические данные свидетельствуют о неуклонном и интенсивном росте заболеваемости данной патологией [1,2,4,10].

К пониманию морфогенеза РМЖ и доброкачественных заболеваний молочной железы следует подходить с позиции рассмотрения структурно-функциональной перестройки 2 филогенетически и анатомо-физиологически взаимосвязанных тканевых компонентов – паренхимы и стромы [3,4,8]. Морфологические критерии, которые традиционно рассматриваются в качестве прогностических, не всегда в полной мере позволяют характеризовать биологический потенциал опухоли, в связи с чем ведется поиск новых, более информативных параметров. Так, в настоящее время большое внимание уделяется исследованию воспалительной инфильтрации в строме опухолевого узла.

Эпителиальные новообразования МЖ, последовательно переходя в процессе канцерогенеза от стадии к стадии, приобретают тенденцию к увеличению пролиферативной активности и темпа размножения клеток, причем характерным является некоторое отставание пролиферации в дольковом эпителии, по сравнению с протоковым [11,13,15]. О росте пролиферативной активности свидетельствует более высокая активность ядрышкового организатора в РМЖ, по сравнению с доброкачественными новообразованиями. Но наиболее объективной характеристикой пролиферативной активности клеток РМЖ можно считать экспрессию антигена Ki-67, которая обнаруживается в G₁-, S-, G₂- и M-фазах митотического цикла. Таким образом, популяция Ki-67-положительных клеток количественно соответствует пролиферативному пулу опухоли.

Изменения стромы в процессе опухолевой прогрессии (переход доброкачественной опухоли в злокачественную) включают уменьшение общего количества основного вещества, увеличение числа коллагеновых, эластических волокон и появление лимфоплазмочитарных инфильтратов.

Неотъемлемой частью морфогенеза РМЖ является изменение гистоархитектоники микроциркуляторного русла (МЦР). Результаты ультразвукового исследования свидетельствуют о том, что доброкачественные узловое образования МЖ в большинстве случаев отличаются от РМЖ только при размере узла не менее 1,5–2 см, а перфузия узловой мастопатии осуществляется посредством 1–2 сосудов, расположенных на одном из полюсов [1,4,5–8].

Для РМЖ характерно увеличение числа кровеносных сосудов, которые локализуются преимущественно в периферической зоне опухоли и имеют радиальное направление по отношению к опухолевому узлу. Определяются также гистотопографическая отдаленность гемомикроциркуляторных единиц, полное отсутствие

анастомозирования и сопровождения одних сосудов другими, уменьшение числа капилляров. Одним из морфологических признаков, ассоциированных с агрессивностью рака молочной железы, является развитие спонтанного некроза опухолевой паренхимы. Так же выявлена существенная зависимость между интенсивностью пролиферации опухолевых клеток, высокой степенью анаплазии опухоли, наличием сосудистой инвазии и выраженностью некроза опухолевой ткани. Отмечена достоверная связь некроза в опухоли с риском развития рецидива.

Большинство авторов установили существенно более высокую плотность микрососудов в периферических отделах первичного узла РМЖ, положительную ассоциацию между интенсивностью васкуляризации опухоли и пролиферативной активностью опухолевых клеток, выраженностью клеточной инфильтрации стромы, фибропластических и деструктивных изменений опухолевой ткани. Клеточная инфильтрация опухолевой ткани оказывает существенное влияние на пролиферацию злокачественных клеток, прогрессию новообразования и показатели выживаемости больных.

Цель работы

Выяснение особенностей экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), ангиогенеза и клеточного микроокружения при дисгормональных гиперплазиях и раке молочной железы.

Материалы и методы исследования

Исследованы молочные железы целиком и их части, удаленные по поводу операций при дисгормональных заболеваниях и при раке молочной железы (87 случаев) диффузная кистозная мастопатия (КМ) – 22 случая, узловая КМ – 14 случаев, фиброаденома МЖ – 21 случай, склерозирующий аденоз – 3 случая и первично выявленный РМЖ – 27 случаев, а также секционных наблюдений (8 случаев) – диффузной кистозной мастопатией (4 случая), фиброаденомой молочных желез (2 случая) и РМЖ (2 случая). Возраст больных – от 21 до 79 лет.

Материал для световой микроскопии фиксировали в 10% нейтральном растворе забуференного формалина. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, на эластические волокна по Вейгерту. Аргирофильные волокна выявляли импрегнацией серебром по Футу. С помощью реакции Фельгена и по Браше изучали ДНК. Использовали импрегнацию сосудов и стромы по Бильшевскому-Гросс. Для выявления гликозаминогликанов использовали PAS-реакцию, тучноклеточные популяции изучали при помощи окраски препаратов по методу Шубича.

В 12 наблюдениях проводилось электронномикроскопическое исследование, для которого кусочки паренхимы молочной железы префиксировали в 2,5% растворе глutarового альдегида, pH 7,3–7,4 в течение 4 часов. Постфиксацию проводили в 1% растворе OsO₄ на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4). Дегидратацию материала проводили в батарее с возрастающей концентрацией этанола и ацетона. Образцы заключали в заливочную среду, состоящую из смеси аралдита, аралдита М и эпона-812. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом

и цитратом свинца по E.S. Reynolds и просматривали в электронном микроскопе.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования установлено, что ЭЦМ стромы РМЖ содержит большое количество тонких аргиروفильных фибрилл, встречаются также толстые коллагеновые фибриллы, сконцентрированные в периваскулярной ткани и в очагах десмопластической реакции. При электронной микроскопии в ЭЦМ стромы РМЖ обнаруживаются тонкие микрофибриллы диаметром от 30 до 50 нм и более толстые, диаметром до 100 нм с поперечной исчерченностью или, реже, без нее, располагающихся в виде пучков вблизи фибробластов и миоэпителиоцитов.

К цитоплазме раковых клеток довольно часто прилежат базальные мембраны (рис. 1). В некоторых участках стромы РМЖ встречается зебровидный коллаген, а также микрофибриллы коллагена в виде электронно-плотного стержня с поперечно расположенными структурами (рис. 2).

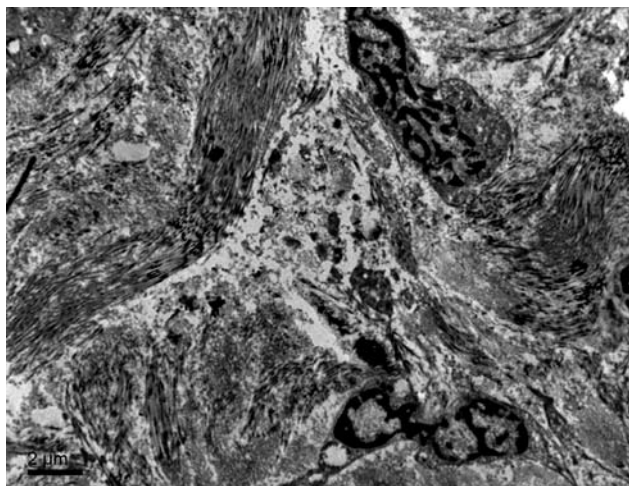


Рис. 1. Тонкие микрофибриллы в строме рака молочной железы, расположенные вблизи фибробластов и макрофагов. Контрастирование цитратом свинца; $\times 5500$.

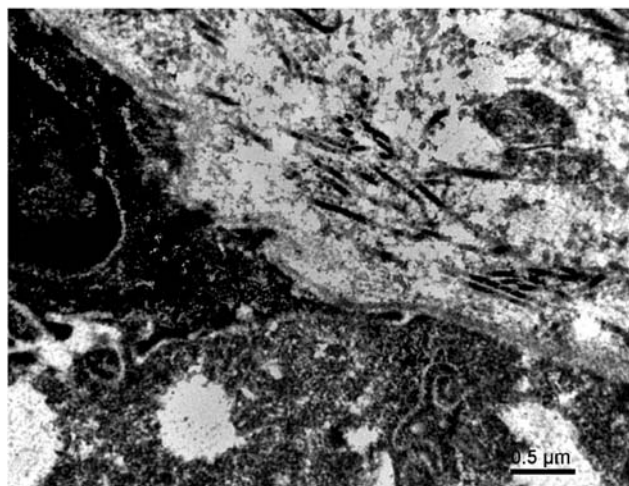


Рис. 2. Зебровидный коллаген и микрофибриллы экстрацеллюлярного матрикса при раке молочной железы. Контрастирование цитратом свинца; $\times 8500$.

Периваскулярная ткань при РМЖ в большинстве случаев напоминала соединительную, содержащую рыхлые коллагеновые волокна с фрагментами растущих сосудов, участками некроза и клетками, которые можно расценить как фибробласты и макрофаги. В эпителиальном компоненте инвазивной протоковой и дольковой карциномы эндотелиальный пласт имеет расположение по типу нагромождения. Большое активное ядро и сочетание с развитым гранулярным эндоплазматическим ретикуломом с немногочисленными свободными полисомами, – характерные признаки для секретирующих клеток. Вероятно, данные клетки в опухолевом материале нарабатывают компоненты экстрацеллюлярного матрикса. В исследованном материале рака молочной железы обращает на себя внимание отсутствие перицитов. Опухолевые клетки контактируют с эндотелиальными посредством отростков последних, опухолевые клетки располагались близко к эндотелию, который окружен электронноплотным материалом.

Поскольку морфология перицитов в интенсивно пролиферирующих тканях может быть весьма разнообразной, вплоть до морфологии типичных недифференцированных форм, а РМЖ достаточно полиморфен, трудно найти морфологические критерии, которые с уверенностью могли бы диагностировать перицитарные клетки. Оформленная базальная пластинка в сосудах опухолевой ткани молочной железы также отсутствует.

Выраженность клеточной инфильтрации при РМЖ достаточно высокая, при чем выше она по периферии опухоли. Среди клеток стромы инвазивной карциномы МЖ выявлялись фибробласты, моноциты, лимфоциты, фиброциты и миофибробластоподобные коллагенообразующие клетки. Фиброциты располагались среди большого количества коллагеновых и эластических волокон, что являлось характерным расположением фиброцитов только в строме РМЖ. Миофибробластоподобные клетки располагались большими группами, имели между собой клеточные контакты. Отмечена плазматизация стромы. Большое количество основного вещества, состоящего из кислых гликозаминогликанов, макрофаги, богатые фаголизосомами, фрагменты эластических волокон – характерные признаки стромы РМЖ.

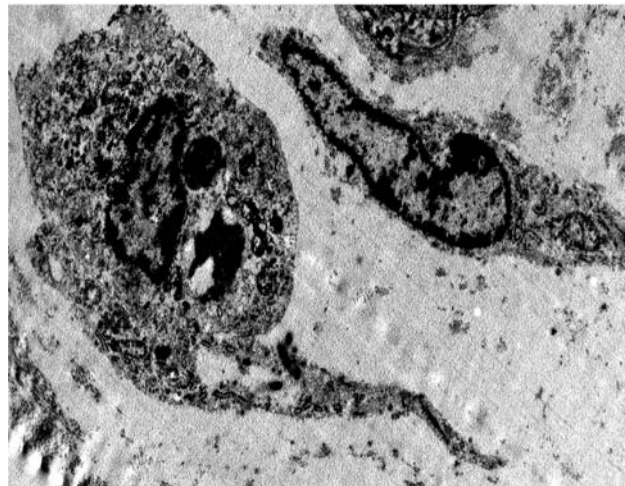


Рис. 3. Фибробласты и фрагменты макрофагов в строме фиброаденомы. Контрастирование цитратом свинца; $\times 4500$.

Экстрацеллюлярный матрикс при фиброаденомах МЖ представлен полями гиперэластоза, гиалиноза и скоплением толстых фрагментированных коллагеновых фибрилл. При электронной микроскопии ЭЦМ фиброаденом МЖ выявляются скопления фрагментированных эластических волокон, тонкие и толстые коллагеновые микрофибриллы с поперечной исчерченностью и без нее, утолщение базальной мембраны, а также аморфный гранулированный материал и зебровидный коллаген, который располагается, в основном, вблизи базальных мембран протоков и деформированных сосудов.

Клеточный состав фиброаденом представлен фибробластами различной степени дифференцировки, моноцитами, лимфоцитами и макрофагами. Коллагеновые микрофибриллы с поперечной исчерченностью формируют подобие ложа, в которых располагаются различные количество клеточных элементов. Некоторые из них, например, фибробласты, формируют с макрофагами и лимфоцитами контакты в виде плотных щелевых. Макрофаги и лимфоциты также формировали между собой контакты посредством нескольких точечных контактов, образованных пальцевидными выпячиваниями цитоплазмы лимфоцитов в сторону макрофагов. Цитоплазма макрофагов представлена умеренно развитой эндоплазматической сетью, фагосомами, секреторными гранулами и митохондриями. Фибробласты образовывали комплексы посредством плотного щелевого контакта цитоплазмы, в которой отмечалась развитая эндоплазматическая сеть с расширенными цистернами и небольшое количество секреторных гранул и митохондрий. Среди клеток стромы и эпителиального пласта контакты не обнаружены, но отмечена миграция лимфоцитов в эпителиальный пласт, где лимфоциты, в некоторых случаях, формировали лимфоэпителиальный симбиоз (рис. 4).

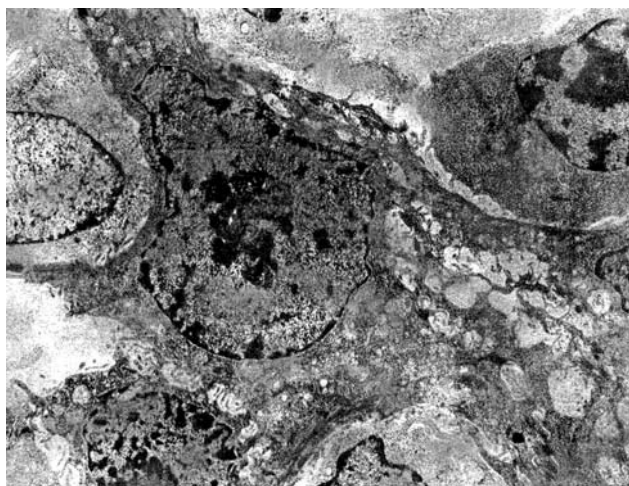


Рис. 4. Лимфоэпителиальный симбиоз в стромальном компоненте фиброаденомы. Контрастирование цитратом свинца; $\times 3500$.

Здесь же можно видеть суженные («удушенные») сосуды с утолщенными склерозированными стенками. Встречались сосуды с резко утолщенной интимой, в отдельных сосудах превалировало отложение гиалина и белковоподобных масс во внутренней оболочке, ги-

стохимически выявлялись гипертрофия и гиперплазия эластики. При окраске по Ван-Гизону удалось выявить значительное утолщение мышечного слоя и отметить последующее склерозирование (рис. 5). В капиллярах обнаруживались разрастания аргирофильных волокон, утолщение базальной мембраны.

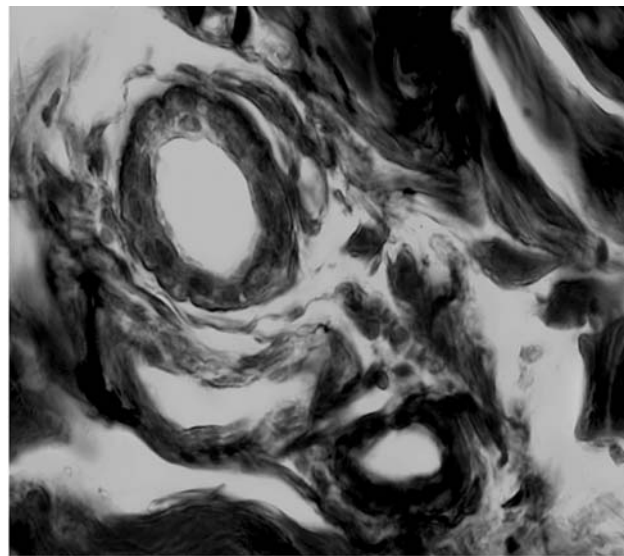


Рис. 5. Сосуды в строме фиброаденомы с явлениями гиперэластоза и склерозированием стенки в строме фиброаденомы. Окр. пикрофуксином по Ван Гизону; $\times 240$.

Изменения стромы при диффузных и узловых мастопатиях имеют стереотипные характеристики ЭЦМ и клеточного микроокружения. При гистологическом исследовании отмечены характерные изменения: разрастания плотной волокнистой соединительной ткани, атрофия дольковых структур с кистозным расширением просветов протоков, многорядность эпителия мелких протоков с апокринизацией клеток кист и протоков, утолщение и некоторая деформация базальной мембраны. Строма представлена плотной соединительной тканью, с очагами гиперэластоза и гиалиноза, среди волокон которой имеются как собственно соединительнотканые клетки, так и клетки гематогенного происхождения, а также элементы МЦР. В строме МЖ при узловых и диффузных КМ в целом сохраняются классические формы строения МЦР: наличие разветвленных анастомозов между капиллярами, близкое в топографическом отношении расположение артериол и венул, сопровождение первых последними, ближе всего к протокам лежат капилляры и венулы, затем артериолы. При электронномикроскопическом исследовании, наряду с клеточной инфильтрацией, определяются толстые и тонкие микрофибриллы с поперечной исчерченностью и без нее, гранулярный аморфный материал (рис. 6). В пролиферативных формах КМ доминируют толстые микрофибриллы. В околопротоковой строме происходит миграция лимфоцитов с эпителиальный пласт паренхимы железы с образованием лимфоэпителиального симбиоза (рис. 7). Среди элементов ЭЦМ обнаруживаются «замурованные» остатки лактоцитов и отдельно лежащие свободные липидные клетки, миоэпителиаль-

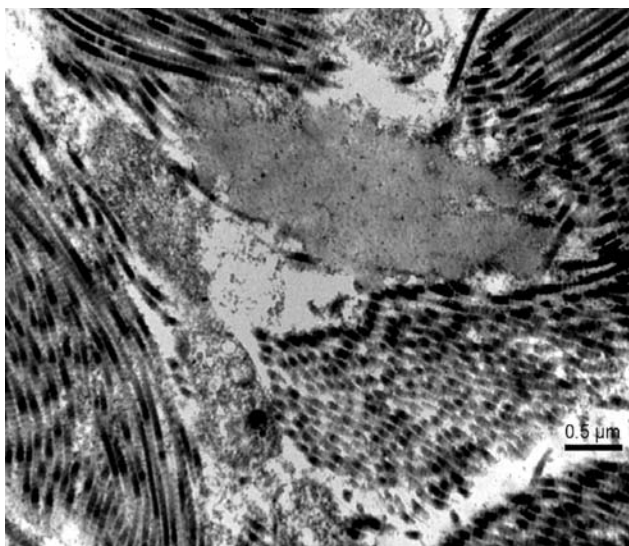


Рис. 6. Различные формы микрофибриллов и остатки дегенеративно измененных эластических волокон в строме молочной железы при диффузной кистозной мастопатии. Контрастирование цитратом свинца; $\times 8500$.

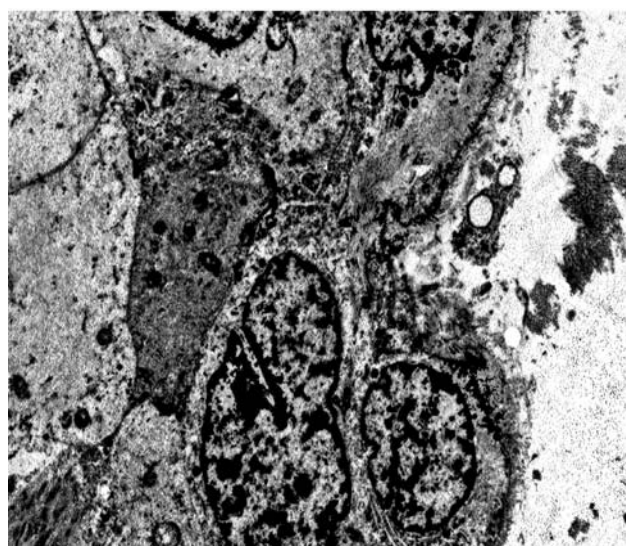


Рис. 8. Формирование комплексов камбиальная клетка-лимфоцит в околопротоковом стромальном окружении при фиброно-кистозной мастопатии. Контрастирование цитратом свинца; $\times 4500$.



Рис. 7. Лимфоэпителиальный симбиоз в стромальном компоненте фиброаденомы. Контрастирование цитратом свинца; $\times 3500$.

ные клетки с плохо различимыми органеллами, но с большим количеством пиноцитозных пузырьков. Лишь местами остаются сохранившиеся миоэпителиальные клетки с упорядоченными скоплениями микрофиламентов и гемидесмосом, в местах расположения которых базальная мембрана утолщается и разрывается. Вокруг сосудов, в особенности вокруг венул и капилляров, группируются лимфоциты, формирующие небольшие скопления и контактирующие с плазмоцитами. При данной патологии молочной железы отмечено формирование плотных контактов лимфоцитов с незрелыми и камбиальными эпителиальными клетками (рис. 8). Отмечены контакты лимфоцитов с эпителиоцитами, преимущественно точечные и плотные щелевые. В некоторые эпителиоциты лимфоциты выпускают по

несколько пальцевидных отростков, в месте которых в цитоплазме эпителиоцитов происходят изменения, характеризующиеся резким просветлением и гомогенизацией цитоплазмы эпителиоцита с уменьшением количества митохондрий.

Таким образом, проведенное исследование показывает, что структурно-функциональное состояние экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенеза и клеточное микроокружение при дисгормональных гиперплазиях, фиброаденомах и при раке молочной железы различно. Это четко подтверждается неодинаковой направленностью дифференцировки структурно-функциональных единиц доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы. Так же различен характер взаимодействия стромальных и паренхиматозно-стромальных компонентов и клеточного микроокружения опухоли, качественных особенностей микроциркуляторного русла.

Выводы

Экстрацеллюлярный матрикс при фиброаденомах и дисгормональных гиперплазиях отличается идентичностью изменений, при раке молочной железы ЭЦМ отличается от ФА и КМ тем, что увеличивается количество основного вещества, состоящего из кислых гликозаминогликанов и макрофагов, богатых фаголизосомами и содержащих фрагменты эластических волокон.

Микроциркуляторному компоненту РМЖ свойственна гистофизиологическая неоднородность, которая проявляется в различных микрорегионах новообразования активацией ангиогенеза, относительной дифференцировкой сосудов и регрессией отдельных звеньев микроциркуляторного русла.

В периваскулярных участках в опухолях и дисгормональных дисплазиях МЖ процессы строобразования связаны с наличием определенного количества макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток.

Структурно-функциональное изучение экстрацеллюлярного матрикса, паренхимы и стромальных элементов при фиброаденомах и дисгормональных гиперплазиях крайне необходимо для определения прогноза и выбора методов лечения.

Литература

1. *Абросимов С.Ю.* Морфогенетические потенции коммуникационных систем при дисплазиях и фиброаденомах молочной железы / Абросимов С. Ю., Доросевич А. Е., Голубев О. А. // Арх. пат. – 1996. – №3. – С. 33–37.
2. *Перельмутер В.М.* Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии / В.М. Перельмутер, М.В. Завьялова, С.В. Вторушин и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – №3. – С. 58–64.
3. *Гурьева В.А.* Фиброзно-кистозная болезнь (патогенез, классификация, диагностика, лечение) / Гурьева В.А. – Барнаул, 2000. – 212 с.
4. *Доросевич А.Е.* Коммуникационные системы и опухолевый рост: актовая речь / А.Е. Доросевич. – Смоленск, 2007. – 44 с.
5. *Коган И.Ю.* Оценка васкуляризации молочных желез при различных формах мастопатии / Коган И.Ю., Белоусова О.Н., Асеева И.В. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2005. – Т. 4., прилож. 1. – С. 175.
6. *Коган И.Ю.* Васкуляризация паренхимы молочных желез у женщин с фиброзно-кистозной болезнью / Коган И.Ю., Мясникова М.О. // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2007. – Т. LVI, спец. вып. – С. 159.
7. *Пальцев М.А.* Межклеточные взаимодействия / Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. – М.: Медицина, 2003. – 223 с.
8. *Ситко Л.А.* Структурно-функциональные взаимоотношения иннервации, кровообращения и гормональной регуляции на различных этапах маммогенеза в норме и патологии / Ситко Л.А., Степнов С.С., Никонов В.М., Либман Я.Н. и др. // Омский научный вестник. – 2003. – №24, Приложение. – С.147.
9. *Altman R.A.* Vascular endothelial growth factor is essential for ovarian cancer growth in vivo: VEGF antibody stuff / Altman R.A., Mesiano S., Jaffe R.B. // Proc Soc Gynecol Invest. – 1995. – №42.
10. *Artini P.G.* Changes in vascular endothelial growth factor levels and the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in women enrolled in an in vitro fertilization program / Artini P.G., Fasciani A., Monti M. et al. // Fertil Steril. – 1998. – №70. – P. 560–564.
11. *Burgos H.* Angiogenic and growth factors in human amniochorion and placenta / Burgos H. // Eur J Clin Invest. – 1983. – №13. – P. 289–296.
12. *Ferriani R.A., Charnock-Jones D.S., Prentice A.* Immunohistochemical localization of acidic and basic fibroblast growth factors in normal human endometrium and endometriosis and the detection of their mRNA by polymerase chain reaction / Ferriani R.A., Charnock-Jones D.S., Prentice A. // Hum Reprod. – 1998. – №8. – P. 11–16.
13. *Folkman J.* Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease / Folkman J. // Nature Med. – 1995. – №1. – P. 27–31.
14. *Gordon J.* Angiogenesis in the human female reproductive tract / Gordon J., Shifren J.L., Foulk R.A. et al. // Obstet Gynecol Surv. – 1995. – №50. – P. 688–697.
15. *Gospodarowicz D.* Corpus luteum angiogenic factor is related to fibroblast growth factor / Gospodarowicz D., Cheng J., Lui G.M. et al. // Endocrinology. – 1985. – №117. – P. 2383–2391.
16. *Morgan K.G.* Angiogenesis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium / Morgan K.G., Wilkinson N., Buckley C.H. // J Pathol. – 1996. – №179. – P. 317–320.

Сведения об авторе:

Мнихович М.В., к. мед. н., ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории Учреждения РАМН Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН.

Адрес для переписки:

Мнихович Максим Валерьевич.
E-mail: mnichmaxim@yandex.ru