

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТИМУСА КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЛУБОКИХ ГНОЙНЫХ РАН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Нузова О.Б.¹, Стадников А.А.¹, Студеникин А.В.²

¹Оренбургский государственный медицинский университет; ²Оренбургская областная клиническая больница, Оренбург, Россия, e-mail: nuzova_27@mail.ru

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE THYMUS OF RATS WITH ALLOXAN DIABETES AT DIFFERENT METHODS OF TREATMENT OF DEEP PURULENT WOUNDS OF THE LOWER LIMBS

Nuzova OB¹, Stadnikov AA¹, Studenikin AV²

¹Orenburg State Medical University and ²Orenburg Regional Clinical Hospital, Orenburg, Russia, e-mail: nuzova_27@mail.ru

Для цитирования:

Нузова О.Б., Стадников А.А., Студеникин А.В. Структурно-функциональная характеристика тимуса крыс с аллоксановым диабетом при различных способах лечения глубоких гнойных ран нижних конечностей // Морфологические ведомости. - 2018. - Том 26. - № 4. - С. 20-24. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.18\(26\).04.20-24](https://doi.org/10.20340/mv-mn.18(26).04.20-24)

For the citation:

Nuzova OB, Stadnikov AA, Studenikin AV. Structural and functional characteristics of the thymus of rats with alloxan diabetes at different methods of treatment of deep purulent wounds of the lower limbs. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter*. 2018 Dec 30;26(4):20-24. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.18\(26\).04.20-24](https://doi.org/10.20340/mv-mn.18(26).04.20-24)

Резюме: Лечение гнойных ран у пациентов с сахарным диабетом является трудной и актуальной проблемой медицины. Нарушение иммунного статуса представляет одно из патогенетических звеньев каскада патологических процессов при гнойных ранах у пациентов с сахарным диабетом. Цель исследования – установить особенности морфофункциональной реорганизации тимуса при различных способах лечения гнойных ран на фоне аллоксанового диабета в экспериментальных условиях. Лечебная эффективность препарата милиацила и КВЧ-терапии изучена на 128 белых беспородных крысах у которых моделировали раневой процесс задних конечностей на фоне аллоксанового диабета. У 32 крыс основной группы в местном лечении ран использовали милиацил и КВЧ-терапию. У 32 животных первой контрольной группы лечение ран не проводилось. Раны у 32 крыс второй контрольной группы лечили милиацилом. У 32 животных третьей контрольной группы в лечение ран применяли КВЧ-терапию. Проводили гистологические и иммуноцитохимические исследования тимуса у животных всех групп на 7, 14, 21 и 28 день лечения. Сроки заживления гнойных ран у животных на фоне аллоксанового диабета, в основной группе составили $11,91 \pm 0,28$ суток, что статистически значимо короче сроков у животных, которых лечили только милиацилом ($13,88 \pm 0,26$ суток), и у животных, которым лечение либо не проводилось или использовали только КВЧ-терапию (более 28 суток). При анализе серии гистологических препаратов тимуса была обнаружена атрофия паренхимы тимуса (коры и мозгового вещества), в сочетании с гиперплазией междольковых периваскулярных пространств с одновременным увеличением доли жировой ткани. Однако явление акцидентальной инволюции носило менее выраженный характер у животных основной группы, чем у крыс контрольных групп. Лечение гнойных ран милиацилом и КВЧ-терапией обеспечивает не только оптимизацию репаративных процессов в раневой области, но и лимитирует инволюцию вилочковой железы и, таким образом, предотвращает нарушения в центральном органе иммуногенеза.

Ключевые слова: строение тимуса, акцидентальная инволюция, аллоксановый диабет, гнойные раны, милиацил, КВЧ-терапия

Summary: The treatment of purulent wounds in patients with diabetes mellitus is a difficult and urgent problem of the modern medicine. The disruption of the immune status is one of the pathogenetic links of the cascade of pathological processes with purulent wounds in patients with diabetes mellitus. The aim of the study is to revealing the features of the morphological and functional reorganization of the thymus in various methods of the treatment of purulent wounds against the background of alloxan diabetes under experimental conditions. The therapeutic efficacy of the drug miliacylum and EHF-therapy was studied in 128 white outbred albino rats to whom simulated the wound process of the hind limbs against the background of alloxan diabetes. In 32 rats of the main group, miliacylum and EHF-therapy were used in the local treatment of wounds. In 32 animals of the first control group, wounds were not treated. Wounds in 32 rats of the second control group were treated with miliacylum. In 32 animals of the third control group, EHF-therapy was used in the treatment of wounds. We were conducted histological and immune-cytochemical studies of the thymus in animals of all groups on the 7th, 14th, 21st and 28th day of treatment. The terms of the healing of purulent wounds in animals against the background of alloxan diabetes, in the main group were 11.91 ± 0.28 days, which is statistically significantly shorter than the terms in animals that were treated only with miliacylum (13.88 ± 0.26 days), and in animals who were not treated or used only EHF-therapy (more than 28 days). In the analysis of a series of histological preparations of the thymus, an atrophy of the thymus parenchyma (of the cortex and of the medullary substance) was found, in combination with hyperplasia of the interlobar perivascular spaces with a simultaneous increase in the proportion of adipose tissue. However, the phenomenon of accidental involution was less pronounced in animals of the main group than in rats of the control groups. Treatment of purulent wounds with miliacylum and EHF-therapy provides not only optimization of reparative processes in the wound area, but also limits the involution of the thymus gland and, thus, prevents disturbances in the central organ of immunogenesis.

Key words: thymus structure, accidental involution, alloxan diabetes, purulent wounds, miliacylum, EHF-therapy

Введение. В последние годы отмечается увеличение заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа, что связано с социально-экономическими и демографическими изменениями [1]. Лечение гнойных ран у пациентов с сахарным диабетом является трудной и актуальной проблемой медицины и во многом зависит от местного лечения. Поэтому важен поиск новых методов и средств местного лечения, обладающих разносторонним воздействием, обеспечивающим антимикробный, противовоспалительный и репаративный эффект [2-3]. Таким требованиям отвечает разработанный в Оренбургском государственном медицинском университете препарат милиацил – просяное масло (Miliacylum) [4-5]. В последние годы в

комплексном лечении гнойных ран используются также и физические методы воздействия, в том числе КВЧ-терапия. Нарушение иммунного статуса представляет одно из патогенетических звеньев каскада патологических процессов при гнойных ранах у пациентов с сахарным диабетом [6]. До сих пор остается недостаточно изученным морфофункциональное состояние тимуса при сахарном диабете, в том числе и при его лечебной коррекции, что предопределяет актуальность дальнейших исследований [7-8].

Цель исследования – установить особенности морфофункциональной реорганизации тимуса при различных методах лечения гнойных ран на фоне аллоксанового диабета в экспериментальных условиях.

Материалы и методы исследования. Лечебная эффективность милиацила и КВЧ-терапии изучена в опытах на 128 белых беспородных крысах-самцах, массой 260-330 г. Все манипуляции с животными выполнены в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985); Хельсинкской декларацией от 2000 г. «О гуманном отношении к животным»; приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики». У подопытных животных после суточного голодания был вызван аллоксановый диабет путем введения подкожно 5% раствора аллоксана. Диабет возникал через 2 суток после введения указанного раствора. С 6-х суток после возникновения диабета с целью его компенсации ежедневно в течение всего периода наблюдений крысам вводили подкожно раствор протамин-цинк-инсулина в дозе 4 ЕД. Через 30 дней после получения аллоксанового диабета у животных была воспроизведена модель гнойной раны. У крыс моделировали гнойно-воспалительный процесс задних конечностей, в том числе при инфицировании 64 животных *Staphylococcus aureus* с антилактоферриновой активностью (АЛФА⁺) и 64 крыс штаммом стафилококка без антилактоферриновой активности (АЛФА⁻). В работе использованы штаммы *S. aureus* из коллекции Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН. Подопытным крысам после удаления волосяного покрова и обработки кожи настойкой йода и спиртом в стерильных условиях внутримышечно в область бедра вводился 1 мл взвеси суточной культуры стафилококка (2 млрд. микробных тел) и 0,25 мл 25% раствора сульфата магния. Гнойный очаг у подопытных животных возникал через 5-7 дней. После получения экспериментальной модели гнойно-воспалительного очага производилась его хирургическая обработка в объеме, обеспечивающем удаление нежизнеспособных тканей. Оперативное вмешательство проводилось под общей анестезией.

Далее у крыс основной группы в местном лечении ран использовали милиацил (на рану наносилось 0,3 мл милиацила, накладывалась марлевая повязка) и КВЧ-терапию аппаратом «Явь-1» с рабочей длиной волны 7,1 мм (частота 42194±10 МГц). В первой контрольной группе был исследован характер течения гнойно-воспалительного процесса без лечебной коррекции. Во второй контрольной группе лечение гнойно-воспалительного очага осуществлялось милиацилом. В третьей контрольной группе применяли КВЧ-терапию аппаратом «Явь-1». Продолжительность проводимых ежедневно воздействий составляла от 5 до 6 минут. В каждой группе было взято по 32 крысы (16 крыс инфицированных *S. aureus* АЛФА⁺ и 16 крыс – *S. aureus* АЛФА⁻). У подопытных животных в динамике течения раневого процесса оценивалось противовоспалительное и репаративное воздействие различных способов лечения. Динамику течения патологического процесса оценивали по клиническим признакам: срокам исчезновения инфильтрации и гиперемии краев раны, характеру и количеству раневого отделяемого, срокам очищения ран от гнойно-некротического содержимого, срокам появления грануляций, краевой эпителизации и заживления. Проводили гистологические и иммуноцитохимические исследования тканей раневой зоны, а также тимуса у животных всех групп на 7, 14, 21 и 28 день лечения. В указанные сроки эвтаназии подвергали по восемь крыс каждой группы (четыре крысы, инфицированные *S. aureus* АЛФА⁺, и четыре крысы – *S. aureus* АЛФА⁻) путем ингаляции летальной дозы эфира. Образцы тканей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы толщиной 6-8 мкм, изготовленные на ротационном микротоме, окрашивали гематоксилином Майера и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон, метиловым зеленым и пиронином по Браше, периодатом калия и реактивом Шиффа по Мак-Манусу. Гистохимические реакции сопровождалась ферментативными контролями. Для определения экспрессии проапоптотического белка p53, антиапоптотического белка bcl-2, а также маркера пролиферации белка Ki-67, серийные гистосрезы инкубировали с соответствующими моноклональными антителами (фирма «Dako», Дания) в рабочем разведении 1:50. Использовали стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод (Dako LSAB-kit, Дания) с дополнительным окрашиванием ядер клеток гематоксилином Майера для визуализации структур. Для определения внутрифазной фрагментации ДНК использовали набор реактивов «Apoptag Plus Peroxidase in Situ Apoptosis Detection Kit» (фирма «Intergen», Канада). Полученные данные были обработаны с помощью программы «Статистика 6.1». Количественные признаки были подвергнуты статистической обработке путём подсчёта основных статистических характеристик: выборочного среднего значения, ошибки среднего значения (стандартной ошибки).

Результаты исследования и обсуждение. Сроки заживления гнойных ран у животных на фоне аллоксанового диабета, в основной группе, лечение, которым проводилось местно милиацилом и КВЧ-терапией (11,91±0,28 суток), статистически значимо меньше аналогичных сроков у животных, которым использовали милиацил (13,88±0,26 суток) и животных, которым лечение не проводилось или использовалась только КВЧ-терапию (их раны не заживали к 28 суткам). Анализ серии гистологических препаратов тимуса позволил сделать следующие обобщения. У крыс с гнойными ранами на фоне аллоксанового диабета мы наблюдали морфологические явления явного иммунодефицита. Была обнаружена атрофия паренхимы тимуса (коры и мозгового вещества), в сочетании с гиперплазией периваскулярных пространств с одновременным увеличением жировой ткани (рис. 1). В некоторых долях тимуса обнаружены инверсия слоев с опустошением корковой зоны от лимфоцитов. Атрофия тимуса сопровождалась перестройкой архитектуры долей, уменьшением паренхиматозных элементов, замещением тимических структур жировой и фиброзной тканью. Особенно эти явления были выражены у крыс, инфицированных *S. aureus* с антилактоферриновой активностью. При этом была отмечена дезорганизация долек, расширение междольковых соединительнотканых перегородок, возрастание числа фагоцитирующих макрофагов. Отмечены также явления деструктивных изменений ретикулоэндотелиоцитов (рис. 2).

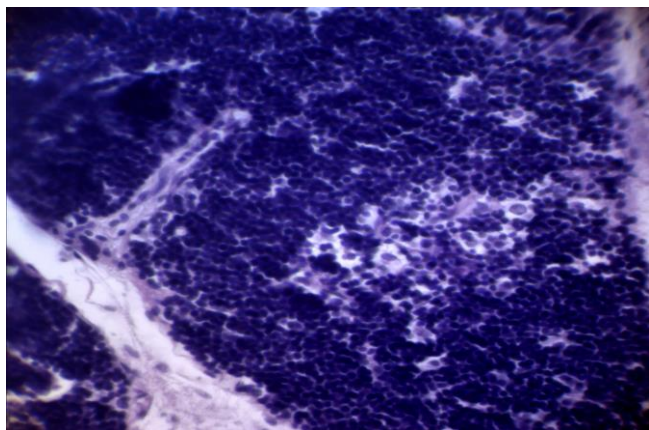


Рис. 1. Фрагмент тимуса крысы первой контрольной группы, инфицированной *S. aureus* с антилактоферриновой активностью на фоне аллоксанового диабета через 14 дней с момента образования гнойной раны. Фиксация: 10% раствор нейтрального формалина. Окр.: гематоксилин Майера и эозин. Ув.: x400.

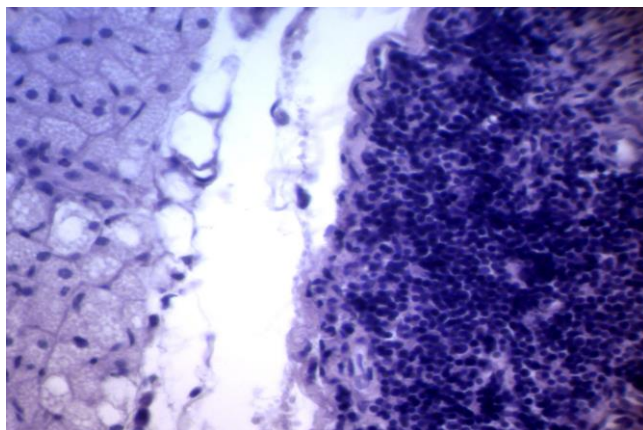


Рис. 2. Мозговое вещество дольки тимуса крысы первой контрольной группы, инфицированной *S. aureus* с антилактоферриновой активностью на фоне аллоксанового диабета через 21 день с момента образования гнойной раны. Окр.: гематоксилин Майера и эозин. Ув.: x400.

Таблица 1

Доля иммунопозитивных клеток (в %) в корковом (КВ) и мозговом веществе (МВ) тимуса экспериментальных животных, инфицированных *S. Aureus* (uSA) в зависимости от способа их лечения

Количество иммунопозитивных клеток, %		Показатель в % на 7-е сутки эксперимента (n=4)									
		Контр. группа № 1	Контрольная группа № 2			Контрольная группа № 3			Основная группа		
Тимоциты КВ крыс, иSA (АЛФА ⁻)	Ki - 67		2,7±0,6			1,8±0,6*			3,8±0,3		
	bcl-2			0,8±0,3*			0,5±0,1*			2,5±0,7	
	p53	6,8±0,5*			2,9±0,5♦			4,0±0,4*			2,7±0,3♦
Тимоциты КВ крыс, иSA (АЛФА ⁺)	Ki 67		2,5±0,6			1,4±0,4			3,0±0,7		
	bcl-2			0,5±0,1*			0,4±0,1*			2,0±0,4	
	p53	8,0±0,5*			5,3±0,6			5,5±0,6			4,8±0,5
Тимоциты МВ крыс, иSA (АЛФА ⁻)	Ki 67		2,8±0,1*						5,5±0,6		
	bcl-2			1,0±0,1*						2,3±0,3	
	p53	11,5±0,6*			2,7±0,4*			10,8±0,5*			1,0±0,1♦
Тимоциты МВ крыс, иSA (АЛФА ⁺)	Ki 67		2,0±0,4*						5,0±0,4		
	bcl-2			0,5±0,1						1,5±0,1	
	p53	12,5±0,6*			3,0±0,4			11,5±0,6*			2,3±0,2

Примечание: * - статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению с основной группой ($p < 0,05$);

♦ - статистическая значимость различий показателей при инфицировании *S. aureus* без антилактоферриновой активности (АЛФА⁻) по сравнению с показателями при инфицировании *S. aureus* с антилактоферриновой активностью (АЛФА⁺) ($p < 0,05$)

Наличие инволютивных процессов в тимусе подтвердили и иммуноцитохимические данные, представленные в таблице 1 по показателям экспрессии синтеза протеинов Ki-67, bcl-2 и p53 в тимоцитах. Количество bcl-2 положительных тимоцитов коркового вещества у крыс инфицированных *S. aureus* с антилактоферриновой активностью (АЛФА⁺), было больше по сравнению с этим показателем у животных второй и третьей контрольных групп в 4 и 5 раз, соответственно. У крыс первой контрольной группы bcl-2 положительные тимоциты определены не были. У животных основной группы, инфицированных *S. aureus* с антилактоферриновой активностью (АЛФА⁺), Ki-67 положительных тимоцитов коркового вещества было больше в сравнении с таковым показателем у крыс второй и третьей контрольных групп в 1,2 и 2,1 раза, соответственно. У крыс первой контрольной группы Ki-67 положительные тимоциты обнаружены не были. Количество p53 положительных тимоцитов коркового вещества у крыс основной группы, инфицированных *S. aureus* с антилактоферриновой активностью (АЛФА⁺), было меньше по сравнению с таковым показателем у животных контрольных групп в 1,7; 1,1 и 1,2 раза. У животных, инфицированных *S. aureus* без антилактоферриновой активности (АЛФА⁻), количество bcl-2 положительных тимоцитов коркового вещества было больше, чем аналогичный показатель у крыс второй и третьей контрольных групп в 3,1 и 5 раз, соответственно. У крыс первой контрольной группы bcl-2 положительные тимоциты не выявлялись. Количество Ki-67 положительных тимоцитов коркового вещества у крыс основной группы, инфицированных *S.*

aureus без антилактоферриновой активности (АЛФА⁻), было больше в сравнении с таковым показателем у животных второй и третьей контрольных групп в 1,4 и 2,1 раза, соответственно. У животных первой контрольной группы Ki-67-положительные тимоциты обнаружены не были. У крыс основной группы, инфицированных *S. aureus* без антилактоферриновой активности (АЛФА⁻), количество р53-положительных тимоцитов коркового вещества было меньше по сравнению с таковым показателем у животных контрольных групп в 2,5, 1,1 и 1,5 раза, соответственно. Количество bcl-2-положительных тимоцитов мозгового вещества у крыс, инфицированных *S. aureus* с антилактоферриновой активностью (АЛФА⁺), было больше по сравнению с таковым показателем у животных второй контрольной группы в 3 раза. У крыс первой и третьей контрольных групп bcl-2-положительные тимоциты определены не были. На 7-е сутки лечения у крыс основной группы, инфицированных *S. aureus* с антилактоферриновой активностью (АЛФА⁺), Ki-67 положительных тимоцитов мозгового вещества было больше в сравнении с таковым показателем у крыс второй контрольной группы в 2,5 раза. У крыс первой и третьей контрольных групп Ki-67 положительные тимоциты обнаружены не были. Количество р53 положительных тимоцитов мозгового вещества у крыс основной группы, инфицированных *S. aureus* с антилактоферриновой активностью (АЛФА⁺), было меньше по сравнению с таковым показателем у животных контрольных групп в 5,4; 1,3 и 5 раза.

У животных основной группы, инфицированных *S. aureus* без антилактоферриновой активности (АЛФА⁻), количество bcl-2 положительных тимоцитов мозгового вещества было больше, чем аналогичный показатель у крыс второй контрольной группы в 2,3 раза. У крыс первой и третьей контрольных групп bcl-2 положительные тимоциты не выявлялись. Количество Ki-67 положительных тимоцитов мозгового вещества у крыс основной группы, инфицированных *S. aureus* без антилактоферриновой активности (АЛФА⁻), было больше в сравнении с таковым показателем у животных второй контрольной группы в 2 раза. У животных первой и третьей контрольных групп Ki-67 положительные тимоциты обнаружены не были. У крыс основной группы, инфицированных *S. aureus* без антилактоферриновой активности (АЛФА⁻), количество р53 положительных тимоцитов мозгового вещества было меньше по сравнению с таковым показателем у животных контрольных групп в 11,5, 2,7 и 10,8 раза, соответственно. При гистологическом исследовании тимуса пролеченных крыс, мы наблюдали явление акцидентальной инволюции, однако оно носило менее выраженный характер у животных основной группы, чем у крыс контрольных групп. Мы отметили увеличение коркового слоя долек тимуса, за счет возрастания числа лимфобластов.

На основании анализа результатов экспериментальных исследований было выявлено, что у крыс основной группы по сравнению с таковыми при использовании только милацила (вторая контрольная группа) очищение ран наступало быстрее в 1,4 раза, появление грануляций – в 1,4 раза, начало эпителизации – в 1,4 раза и заживление ран – в 1,2 раза. По сравнению с применением только КВЧ-терапии у крыс третьей контрольной группы очищение ран наступало быстрее в 2,2 раза, появление грануляций – в 2,1 раза, начало эпителизации – в 1,8 раза, раны не заживали к 28 суткам. При сопоставлении этих результатов у крыс основной серии с результатами, полученными на крысах первой контрольной группы, у которых лечение гнойно-воспалительного очага не проводилось, установлено, что очищение ран происходило быстрее в 2,6 раза, появление грануляций – 2,6 раза, начало эпителизации – в 2,5 раза, к 28 суткам раны не заживали.

Анализ экспериментального материала по изучению эффективности действия милацила и КВЧ-терапии в лечении гнойных ран позволяет сделать заключение, что разработанный способ обладает выраженным противовоспалительным и стимулирующим репаративную регенерацию тканей действием. О более эффективном воздействии милацила в сочетании с КВЧ-терапией на течение раневого процесса по сравнению с таковым при применении только милацила крысам второй контрольной группы, или только КВЧ-терапии крысам третьей контрольной группы и первой контрольной группы, которым лечебная коррекция не проводилась, свидетельствуют также данные, полученные при морфофункциональном исследовании тимуса. Наши результаты согласуются с наблюдениями других исследователей, которые показали, что многие вирусные и бактериальные инфекции вызывают акцидентальную инволюцию тимуса [8]. Патогенетической основой подобной острой атрофии тимуса является нарушение развивающихся тимоцитов и клеток ретикуло-эпителиального микроокружения.

Заключение. Таким образом, предложенный авторами лечения глубоких гнойных ран конечностей с использованием препарата милацила и КВЧ-терапии обеспечивает не только оптимизацию репаративных процессов в раневой области, но и лимитирует инволюцию вилочковой железы, что подтверждено морфологическими и иммуногистохимическими данными. В свою очередь это опосредованно доказывает предотвращение нарушений в центральном органе иммуногенеза. Полученные в работе результаты свидетельствуют о достаточной эффективности предлагаемого способа лечения гнойных ран в условиях аллоксанового диабета.

Заявление о конфликтах интересов.

Авторы заявляют об отсутствии, каких бы то ни было, конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Blatun LA. Mestnoe medikamentoznoe lechenie ran. *Khirurgija*. 2011;4:51-59.
2. Frank DN, Wysocki A, Specht-Glick DD. Microbial diversity in chronic open wounds. *Wound Repair Regen*. 2009;2:163-172.
3. Wunderlich R, Peters E, Lavery L. Systemic hyperbaric oxygen therapy: lower extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care*. 2000;23:1551-1555.
4. Nuzova OB. Lechenie troficheskikh jazv nizhnih konechnostej miliacilom i magnitolazerterapij. *Khirurgija - Zhurnal im N.I. Pirogova*. 2008;3:30-33.
5. Nuzov BG, Nuzova OB. Strukturno-funkcional'naja ocenka vozdejstviya sochetannogo mestnogo primeneniya miliacila i lazernogo izlucheniya pri lechenii troficheskikh jazv. *Morfologija*. 2003;124(5):31-33.

6. *Dibirov MD, Proshin AV, Gadzhimuradov RU. Immunokorrigirujushhaja terapija bol'nyh s gnojno-nekroticheskimi formami sindroma diabeticheskoy stopy. Khirurgija. 2013;1(71):31-34.*
7. *Bahmet AA. Morfologicheskaja harakteristika nekotoryh organov immunnoj sistemy kryz pri vozdeystvii ostrogo stressa v jeksperimente. Morfologija. 2006;129(4):20.*
8. *Moskvichev EV, Merkuloval LM, Struchko GJu. Immunogistohimicheskaja harakteristika apoptoza i kletочноj proliferacii v timuse pri jeksperimental'noj opuholi tolstoj kishki. Immunologija. 2012;33(6):303-305.*

Авторская справка

Нузова Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра факультетской хирургии, Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия; e-mail: nuzova_27@mail.ru

Стадников Александр Абрамович, профессор, доктор биологических наук, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия; e-mail: alexander.stadnikov@yandex.ru

Студеникин Александр Викторович, кандидат медицинских наук, врач-хирург, Оренбургская областная клиническая больница, Оренбург, Россия; e-mail: stydenikin18@rambler.ru