



СТРУКТУРА ЭПИДЕРМИСА МОДЕЛИ АТРОФИЧЕСКОГО РУБЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БИОКОМПОЗИТОМ С ФАКТОРОМ РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ

¹Никонорова В.Г., ^{2,3,4}Гайворонский И.В., ²Криштоп В.В., ²Пащенко П.С.,
²Фандеева О.М., ²Хрусталева Ю.А., ²Семенов А.А.

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, ²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, ³Санкт-Петербургский государственный университет, ⁴Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru

Для цитирования:

Никонорова В.Г., Гайворонский И.В., Криштоп В.В., Пащенко П.С., Фандеева О.М., Хрусталева Ю.А., Семенов А.А. Структура эпидермиса модели атрофического рубца при экспериментальном лечении биокomпозитом с фактором роста эндотелия сосудов. Морфологические ведомости. 2024;32(2):844. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(2\).844](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(2).844)

Резюме. Эпидермис, являясь объектом терапевтического воздействия в модели атрофического рубца, представляет его ключевую структуру, находящуюся под контролем ростовых факторов и, в частности, фактора роста эндотелия сосудов. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность в терапии атрофических рубцов эпидермального ростового фактора, а также обогащенной тромбоцитами плазмы. В ряде исследований было показано, что фактор роста эндотелия сосудов также обладает значительным спектром эффектов способных оказать лечебный эффект на атрофический эпидермис, увеличивая его толщину и ускоряя пролиферацию кератиноцитов. Цель исследования - изучить морфологические характеристики эпидермиса в модели атрофического рубца при экспериментальном лечении биокomпозитом с фактором роста эндотелия сосудов. Исследование проведено на 36 самцах крыс Вистар. Животные были распределены на 6 групп: 1-я – интактные животные, 2-я группа – контрольная группа с моделью атрофического рубца, в 3-й группе производилось экспериментальное лечение гелем на основе гидроксида алюминия, в 4-й группе – экспериментальное лечение силиконовым гелем, 5-й группе – экспериментальное лечение фактором роста эндотелия сосудов и 6-й группе – экспериментальное лечение биокomпозитом на основе гидроксида алюминия и фактором роста эндотелия сосудов. В исследуемой экспериментальной модели были получены данные об атрофии эпидермиса, снижении частоты митозов и сглаживании его поверхности. Под воздействием неорганических гелей эти изменения частично нивелировались, в большей степени под воздействием гидроксида алюминия, который был выбран в качестве основы, на которой изготавливался биокomпозит. Статистически достоверный рост толщины эпидермиса отмечен при экспериментальном лечении фактором роста эндотелия сосудов в 5-й группе животных, кроме того, при экспериментальном лечении биокomпозитом наблюдалось увеличение количества Ki-67+ кератиноцитов. Таким образом, биокomпозитный материал на основе гидроксида алюминия и фактора роста эндотелия сосудов обладает способностью сочетать эффекты своих компонентов и является перспективным препаратом для дальнейших исследований.

Ключевые слова: эпидермис, атрофический рубец, фактор роста эндотелия сосудов, экспериментальная модель, крысы Вистар

Статья поступила в редакцию 22 ноября 2023
Статья принята к публикации 01 октября 2024

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF EPIDERMIS IN THE MODEL OF ATROPHIC SCAR UNDER EXPERIMENTAL TREATMENT BY BIO-COMPOSITE WITH VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR

¹Nikonorova VG, ^{2,3,4}Guyvoronsky IV, ²Krishtop VV, ²Pashchenko PS,
²Fandeeva OM, ²Khrustaleva YuA, ²Semyonov AA

¹State Research Testing Institute of Military Medicine, ²S.M. Kirov Military Medical Academy, ³Saint-Petersburg State University,
⁴Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru

For the citation:

Nikonorova VG, Guyvoronsky IV, Krishtop VV, Pashchenko PS, Fandeeva OM, Khrustaleva YuA, Semyonov AA. Morphological characteristics of epidermis in the model of atrophic scar under experimental treatment by bio-composite with vascular endothelial growth factor. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2024;32(2):844. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(2\).844](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(2).844)

Summary. The epidermis, being the object of therapeutic action in the model of atrophic scar, represents its key structure, which is under the control of growth factors and, in particular, vascular endothelial growth factor. Numerous studies have demonstrated the effectiveness of epidermal growth factor and platelet-rich plasma in the therapy of atrophic scars. A number of studies have shown that vascular endothelial growth factor also has a significant spectrum of effects capable of exerting a therapeutic effect on atrophic epidermis, increasing its thickness and accelerating keratinocyte proliferation. The aim of the study is to study the morphological characteristics of the epidermis in the model of atrophic scar during experimental treatment with a bio-composite with vascular endothelial growth factor. The study was conducted on 36 male Wistar rats. The animals were divided into 6 groups: 1st - intact animals, 2nd group - control group with atrophic scar model, 3rd group - experimental treatment with aluminum hydroxide gel, 4th group - experimental treatment with silicone gel, 5th group - experimental treatment with vascular endothelial growth factor and 6th group - experimental treatment with aluminum hydroxide-based bio-composite and vascular endothelial growth factor. In the studied experimental model, data on epidermal atrophy, decreased mitosis frequency and smoothing of its surface were obtained. Under the influence of inorganic gels, these changes were partially leveled, to a greater extent under the influence of aluminum hydroxide, which was chosen as the basis for the manufacture of the bio-composite. A statistically significant increase in epidermal thickness was noted during experimental treatment with vascular endothelial growth factor in the 5th group of animals; in addition, an increase in the number of Ki-67+ keratinocytes was observed during experimental treatment with the bio-composite. Thus, the bio-composite material based on aluminum hydroxide and vascular endothelial growth factor has the ability to combine the effects of its components and is a promising drug for further research.

Keywords: epidermis, atrophic scar, vascular endothelial growth factor, experimental model, Wistar rats

Article received 22 November 2023
Article accepted 01 October 2024

Введение. Эпидермис, представляет собой важный компонент атрофического рубца, который является непосредственным объектом воздействия многочисленных противорубцовых кремов и мазей [1-3]. Атрофия эпидермиса поддерживает дегидратацию, снижение васкуляризации, пролиферативного потенциала подлежащей соединительной ткани и исчезновение волосяных фолликулов, потовых и сальных желез [3-4]. В терапии атрофических рубцов многочисленные исследования продемонстрировали эффективность эпидермального ростового фактора [3-5], а также обогащенной тромбоцитами плазмы [1-2]. Вместе с тем, другие ростовые факторы, такие, например, как фактор роста эндотелия сосудов также обладают значительным спектром эффектов способных оказать саногенный эффект на атрофичный эпидермис, увеличивая его толщину, ускоряя пролиферацию кератиноцитов, способствуя выживанию кератиноцитов при повреждении [6]. Известно, что мезопористая структура гидроокиси алюминия рассматривается в качестве эффективно средства увеличения биодоступности широкого спектра биоактивных соединений [7], и обладая высокой биосовместимостью она может быть использована для создания биокомпозитного материала содержащий полипептид фактора роста эндотелия сосудов.

Цель исследования: изучить морфологические характеристики эпидермиса кожи крыс в модели атрофического рубца при экспериментальном лечении биокомпозитом с фактором роста эндотелия сосудов.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на 36 самцах крыс линии Вистар массой 200-220 грамм, разделенных на 6 групп по 6 животных. 6 самцов составили группу интактных животных (группа 1). У 30 оставшихся крыс моделировался атрофический рубец по Гафарову Т.У. с соавт. путем интрадермального введения в кожу крысы 0,2 мл раствора коллагеназы, активностью 100 KE [8]. В качестве рабочего раствора использовали коллагеназу (ПанЭко, Москва, Россия), в разведении 500 KE в 1

мл. Вторая группа, была группой контроля, в которой на спину животных с моделью атрофического рубца, ежедневно наносился физиологический раствор. Третья, четвертая, пятая и шестая группы – явились экспериментальными. Спустя 7 суток после инъекции фермента коллагеназы на поверхность кожи этих животных ежедневно наносился исследуемый гель. Третья группа животных получала экспериментальное лечение неорганическим гелем гидроокиси алюминия (Щелковский биокомбинат, Россия). Четвертая группа животных получала экспериментальное лечение неорганическим гелем «Дерматикс» содержащего в своем составе смесь полимерных кремнийорганических соединений – полисилоксаны. На участок кожи с атрофическим рубцом животных пятой группы ежедневно наносился раствор фактора роста эндотелия сосудов в фосфатном буфере (rhVEGF-A165, SCI-STORE). Шестая группа животных получала биокомпозит, содержащий фактор роста эндотелия сосудов в гидроокиси алюминия. Фактор роста эндотелия сосудов добавляли к гелю гидроокиси алюминия в соотношении 20 пиколитров на 1 мл.

Все животные экспериментальных групп 3-6 выводились из исследования спустя 17 дней после инъекции коллагеназы. Образцы кожи фиксировали в расправленном состоянии в 10% забуференном формалине (pH 7,4). Проводку, заливку образцов в парафин и изготовление срезов проводили по стандартным методам. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином (ООО «Мед-ТехникаПоинт», Россия). Для иммуногистохимического исследования был использован индуцированный нагреванием метод демаскировки антигена. Эндогенную пероксидазу блокировали 0,3% перекисью водорода в течение 30 минут при комнатной температуре. Срезы инкубировали в BSA (ab64009) в течении 20 минут для блокирования неспецифического связывания антител, маркер выявляли с помощью первичных кроличьих моноклональных антител Anti-Ki67 [SP6] (ab16667) титр 1:200. Инкубация с первичными антителами осуществляли в течение 12 часов при 4°C, со вторичными фермент-

конъюгированными козьими антикроличьими антителами Goat Anti-Rabbit IgG (HRP) ab205718 в титре 1:2000-1:50000 в течение 30 минут при 30°C. В качестве хромогена использовали тест-систему DAB (ab64238) в течение 10 минут при комнатной температуре. Все реакции проводили с использованием TBS (ab64248, 1:25). Детекцию пероксидазы производили DAB Substrate Kit (ab64238). На микропрепаратах определяли толщину эпидермиса в мкм и долю Ki-67 иммунореактивных ядер (Ki-67+) по отношению к общему числу ядер в его базальном и шиповатом слоях в поле зрения микроскопа.

На основании первичных данных каждой группы исследования определялась: медиана (Me), первый (Q1) и третий квартиль (Q3), максимальное и минимальное значение в выборке, на основании которых в дальнейшем строились диаграммы. Различия между группами определяли при помощи критерия Данна (Dunn's test).

Результаты и обсуждение. У интактных животных в эпидермисе крестцовой области (толщина Me=32,15 мкм, Q1-Q3=31,4-33,1) Ki-67+ продукт располагался интра- и перинуклеарно, маркируя одиночные кератиноциты базального слоя. В клетках дермы метка отсутствовала. При моделировании атрофического рубца (2 группа животных), зафиксировано снижение толщины всех слоев кожи. Истончение эпидермиса обусловлено в основном сокращением шиповатого слоя до 1-2 слоев. Зернистый слой представлен единичными клетками. Роговой слой истонченный, рыхлый, рельеф эпидермиса сглажен, базальная мембрана ровная (рис. 1-а). Ki-67+ клетки встречаются редко, располагаются по одиночке в базальном слое эпидермиса. Ниже под атрофированным эпидермисом отмечается утрата папиллярных сосочков дермы и редукция капиллярного русла сосочкового слоя. Эпидермис животных, получавших экспериментальное лечение гидроокисью алюминия (группа 3), утолщается и составляет 24,9 мкм (Q1-Q3=23,3-25,5 мкм), шиповатый слой состоит из 2-3 слоев клеток, роговой слой имеет толщину сопоставимую с толщиной клеточных слоев эпидермиса. Частично вос-

становливается рельеф эпидермиса. Ki-67+ клетки эпидермиса встречаются редко, располагаются по одиночке в базальном слое эпидермиса (рис. 1-б).

При экспериментальном лечении силиконовым гелем на основе полисилоксанов (4-я группа животных) рельеф эпидермиса остается сглаженным. Формируются слабо выраженные гребни. Несмотря на то, что возрастает его толщина (Me = 24,15 мкм, Q1-Q3=23,5-25,1 мкм).

Экспериментальное лечение раствором фактора роста эндотелия сосудов в фосфатном буфере в 5-й группе животных сопровождалось ростом толщины эпидермиса до 28,6 мкм (Q1-Q3=27,1-29,3 мкм). В поверхностных слоях дермы усложнялся рельеф, наблюдались соединительно-тканые сосочки (рис. 1-в). При экспериментальном лечении биокомпозитом на основе фактора роста эндотелия сосудов и гидроокиси алюминия в 6-й группе животных эпидермис атрофического рубца составил 29,35 мкм (Q1-Q3=28,6-29,9). Рельеф эпителия при этом усложняется, формируются сосочки, а также единичные придатки кожи (рис. 1-г).

Лечение во всех экспериментальных группах достоверно повышает толщину эпидермиса по отношению к показателям группы контроля ($p < 0,001$), за исключением экспериментального лечения силиконовым гелем на основе полисилоксанов ($p > 0,05$). Лидером по росту толщины эпидермиса была группа с экспериментальным лечением биокомпозитом, и не имела достоверных отличий от показателей интактной кожи и группы номер 5.

Вторым лидером по росту толщины эпидермиса была группа с экспериментальным лечением фактором роста эндотелия сосудов, в которой он так же был достоверно толще, чем в группах 2-4 ($p < 0,001$), и не имел достоверных отличий от группы с экспериментальным лечением биокомпозитом (Группа 6). Данные о толщине эпидермиса в зоне атрофического рубца на фоне лечения представлены (рис. 2).

Механизм действия неорганических и, в частности, силиконовых гелей на атрофические рубцы до конца не изучен, основной причиной является то, что они

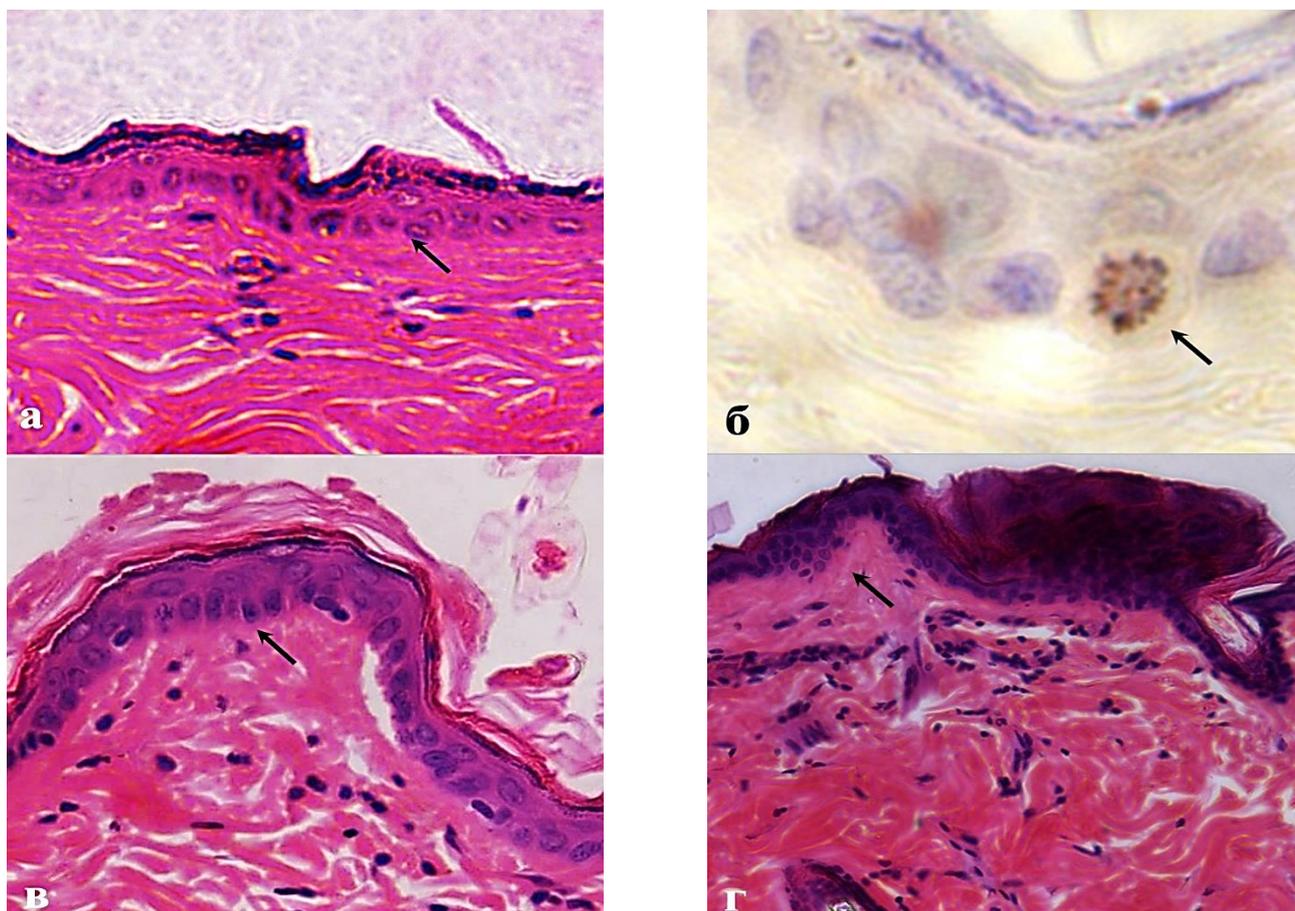


Рис. 1. Микрофото гистологических препаратов кожи крыс в экспериментальной модели атрофического рубца при различных способах лечения. Обозн.: а – кожа в области рубца, истончение эпидермиса; б – одиночная Ki-67+ -клетка в эпидермисе в области рубца при экспериментальном лечении гелем гидроокиси алюминия; в – кожа в области рубца при экспериментальном лечении фактором роста эндотелия сосудов; г – кожа в области рубца при экспериментальном лечении биокompозитным материалом на основе фактора роста эндотелия сосудов и геля гидроокиси алюминия. Окр.: а, в, г - гематоксилином и эозином, б - иммуногистохимическое выявление Ki-67+ -клеток, докр. гематоксилином. Ув.: а, в, г - x400; б - x900

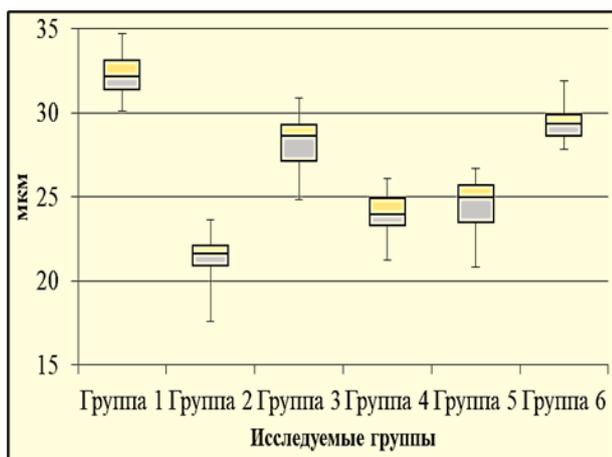


Рис. 2. Диаграмма толщины эпидермиса кожи крыс исследуемых групп в мкм

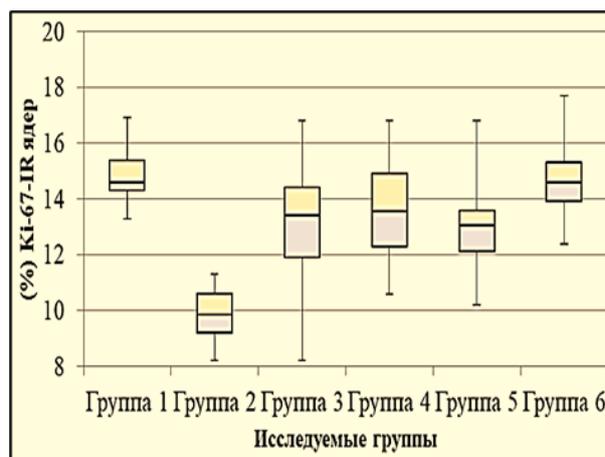


Рис. 3. Частота Ki-67+ ядерных клеток по отношению к общему числу клеток в базальном и шиповатом слоях эпидермиса кожи крыс исследуемых групп в процентах

не способны растворяться и диффундировать в ткани рубца. Тем не менее есть несколько гипотез, которые на сегодняшний день продолжают развиваться и совершенствоваться, они предполагают, что гели способствуют увеличению гидратации, повышению температуры тканей, защите рубца, повышению напряжения O_2 в тканях и их воздействие на иммунную систему [9]. Микро топография поверхности пленки неорганических гелей, благодаря мезопористой структуре достаточно выражена и специфична, именно она является фактором, регулирующим дифференцировку и пролиферацию клеток [10]. Большое значение имеет локальная механическая деформация клеточной оболочки из-за неровностей микро топографии и, как следствие растягивание структур цитоскелета, что приводит к блокаде ионных каналов, ускорению оттока воды и запуску механизма адгезионно-индуцированного сжатия клеток, которые могут приводить к уменьшению объема цитоплазмы до 50% [11]. Другим механизмом, может быть механотрансдукция актиновых фибрилл перинуклеарного актинового колпачка на генетический аппарат клетки [12]. Например, в исследовании Coscoy et al. (2018), об исследовании микро топографии геля на поверхности его слоя, обращенного к слою культуры эпителиальных клеток, показано, что только шестиугольники, расположенные с интервалом от 3 до 10 мкм, при-

водили к возникновению базальных инвагинаций у эпителиоцитов [13]. Более редкое или более частое расположение шестиугольников с интервалами от 1,5 до 3 мкм или от 10 до 19 мкм такого эффекта на эпителиоциты не оказывало [13].

Доля Ki-67+ ядер кератиноцитов по отношению к ядрам клеток эпителиального пласта в модели атрофического рубца достоверно снижена по отношению ко всем другим исследуемым группам (рис. 3, $p < 0,001$). Различия между исследуемыми 3-5 группами не достоверны за исключением, того, что количество Ki-67+ клеток в шестой группе, леченной биокомполитом, достоверно превосходит значения группы с экспериментальным лечением только раствором фактора роста эндотелия сосудов ($p < 0,01$). В ряде исследований также продемонстрировано, что толщина эпидермиса зависит от частоты митозов и коррелирует с экспрессией Ki-67 маркера как при росте, так и при снижении толщины эпидермиса [14].

Заключение. Таким образом, при экспериментальном лечении атрофического рубца биокомполитный материал, содержащий фактор роста эндотелия сосудов, обладает способностью сочетать и потенцировать эффекты компонентов, что подтверждается статистически значимым ростом толщины эпидермиса и увеличением количества Ki-67+ кератиноцитов.

Литература References

1. Long T, Gupta A, Ma S, Hsu S. Platelet-rich plasma in noninvasive procedures for atrophic acne scars: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(4):836-844. <https://doi.org/10.1111/jocd.13331>
2. Nilforoushzadeh MA, Heidari-Kharaji M, Alavi S et al. Transplantation of autologous fat, stromal vascular fraction (SVF) cell, and platelet-rich plasma (PRP) for cell therapy of atrophic acne scars: Clinical evaluation and biometric assessment. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(5):2089-2098. <https://doi.org/10.1111/jocd.14333>
3. Stoddard MA, Herrmann J, Moy L, Moy R. Improvement of Atrophic Acne Scars in Skin of Color Using Topical Synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) Serum: A Pilot Study. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(4):322-326
4. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(9):12-23
5. Seidel R, Moy RL. Improvement in Atrophic Acne Scars Using Topical Synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) Serum: A Pilot Study. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(9):1005-1010
6. Zhu JW, Wu XJ, Lu ZF et al. Role of VEGF receptors in normal and psoriatic human keratinocytes: evidence from irradiation with different UV sources. *PLoS One.* 2013;8(1):e55463. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055463>
7. Iglina VA, Sokolovskaya OA, Morozova SM et al. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomater Sci Eng.* 2020;6(8):4397-4400. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.0c00721>
8. Gafarov TU, Yenikejev DA, Idrisova LT et al. Modelirovanie atroficheskogo rubtsovogo defekta kozhi u laboratornykh zhivotnykh. *Uspekhi sovremenogo yestestvoznaniya.* 2013;6:89-91
9. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010;2010:893080. <https://doi.org/10.1155/2010/893080>
10. Fu RH, Wang YC, Liu SP et al. Differentiation of stem cells: strategies for modifying surface biomaterials. *Cell Transplant.* 2011;20(1):37-47. <https://doi.org/10.3727/096368910X532756>

11. Le Roux AL, Quiroga X, Walani N et al. The plasma membrane as a mechanochemical transducer. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2019;374:20180221. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0221>
12. Khatau SB, Kim DH, Hale CM et al. The perinuclear actin cap in health and disease. *Nucleus*. 2010;1(4):337-342. <https://doi.org/10.4161/nucl.1.4.12331>
13. Coscoy S, Baiz S, Octon J, Rhoné B et al. Microtopographies control the development of basal protrusions in epithelial sheets. *Biointerphases*. 2018;13(4):041003. <https://doi.org/10.1116/1.5024601>
14. Kim SA, Ryu YW, Kwon JI et al. Differential expression of cyclin D1, Ki 67, pRb, and p53 in psoriatic skin lesions and normal skin. *Mol Med Rep*. 2018;17(1):735-742. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8015>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никонорова Варвара Геннадьевна, младший научный сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия; **e-mail: bgnikon@gmail.com**

Гайворонский Иван Васильевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной анатомии, Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; заведующий кафедрой морфологии, Санкт-Петербургского государственного университета; заведующий кафедрой анатомии человека Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Россия; **e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru**

Криштон Владимир Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; **e-mail: chrishtop@mail.ru**

Пашенко Павел Степанович, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной анатомии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; **e-mail: pashenkops@mail.ru**

Фандеева Оксана Маликовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной анатомии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; **e-mail: osteolog_oxana@mail.ru**

Хрусталева Юлия Александровна, доцент, доктор медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины и медицинского права, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; **e-mail: khrustaleva-julia@yandex.ru**

Семенов Алексей Анатольевич, кандидат медицинских наук, докторант кафедры нормальной анатомии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; **e-mail: semfeodosia82@mail.ru**

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Varvara G. Nikonorova, Junior Researcher, State Research Testing Institute of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia; **e-mail: bgnikon@gmail.com**

Ivan V. Guyvoronsky, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Normal Anatomy Department, of the Kirov Military Medical Academy; Head of the Department of Morphology of the Saint-Petersburg State University; Head of the Department of Human Anatomy of the Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia; **e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru**

Vladimir V. Krishtop, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Morphology, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia; **e-mail: chrishtop@mail.ru**

Pavel S. Pashchenko, Professor, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Normal Anatomy, Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia; **e-mail: pashenkops@mail.ru**

Oksana M. Fandeeva, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Anatomy, Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia; **e-mail: osteolog_oxana@mail.ru**

Yuliya A. Khurstaleva, Docent, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia; **e-mail: khurstaleva-julia@yandex.ru**

Aleksey A. Semyonov, Candidate of Medical Sciences, Doctoral Student of the Department of Normal Anatomy, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; **e-mail: semfeodosia82@mail.ru**