

Влияние локального введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы на уровень экспрессии матричных металлопротеиназ при экспериментальной тендинопатии

Д.А. Маланин, И.Г. Ласков ✉, М.Р. Экова, Л.Н. Рогова, Н.В. Григорьева,
В.Н. Поветкина, М.В. Демещенко, А.В. Воронина

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель – оценить экспрессию матричных металлопротеиназ в ткани пяточного сухожилия в условиях экспериментальной тендинопатии и под влиянием локального введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы. **Материал и методы.** Исследование проводилось на 20 половозрелых крысах линии Wistar, разделенных на 5 групп. Во всех группах выполнялось экспериментальное моделирование тендинопатии пяточного сухожилия путем на внутри- и около сухожильного введения 0,5 мл 10%-й суспензии стерильного талька. Далее, в область тендинопатии вводили аутологичную обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП), препарат гиалуроновой кислоты «Русвиск» (Россия) или их последовательное сочетание. Результаты исследования оценивали через 10 недель, подготовленные для иммуногистохимического анализа аутопсийные препараты изучали с помощью световой микроскопии и морфометрии. **Результаты.** Были выявлены характерные для тендинопатии гистологические признаки: дезорганизация коллагеновых структур, мукоидная и липоидная дегенерация, неоваскуляризация, лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация. Инъекционное введение OTP в область смоделированной тендинопатии, гиалуроновой кислоты или их последовательного сочетания приводило к изменениям иммуногистохимической картины ткани. В результате, происходило снижение экспрессии иммунореактивного материала в цитоплазме теноцитов и клетках воспалительного инфильтрата, по сравнению с картиной, наблюдавшейся в микропрепаратах у животных с тендинопатией, которым никаких манипуляций не проводили. **Заключение.** Введение OTP в область пяточного сухожилия в условиях экспериментальной тендинопатии снижает уровень экспрессии матричных металлопротеиназ и, тем самым, сохраняет структуру сухожильной ткани, демонстрируя тендопротективные свойства.

Ключевые слова: тендинопатия, тендинит, тендиноз, гиалуроновая кислота, обогащенная тромбоцитами плазма

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Influence of local administration of autologous platelet-rich plasma on the level of expression of matrix metalloproteinases in experimental tendinopathy

D.A. Malanin, I.G. Laskov ✉, M.R. Ekova, L.N. Rogova, N.V. Grigorieva,
V.N. Povetkina, M.V. Demeshchenko, A.V. Voronina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Purpose: To evaluate the expression of matrix metalloproteinases in the calcaneal tendon tissue under conditions of experimental tendinopathy and under the influence of local administration of autologous platelet-rich plasma. **Material and methods:** The study was conducted on 20 mature Wistar rats divided into 5 groups. In all groups, experimental modeling of tendinopathy of the calcaneal tendon was performed by intra- and near-tendon injection of 0.5 ml of a 10 % suspension of sterile talc. Further, autologous platelet-rich plasma (PRP), hyaluronic acid preparation Rusvisk (Russia) or their sequential combination was injected into the area of tendinopathy. The results of the study were evaluated after 10 weeks; autopsy preparations prepared for immunohistochemical analysis were studied using light microscopy and morphometry. **Results:** Histological signs characteristic of tendinopathy were identified: disorganization of collagen structures, mucoid and lipid degeneration, neovascularization, lymphoid-histiocytic infiltration. Injection of PRP into the area of simulated tendinopathy, hyaluronic acid, or their sequential combination led to changes in the immunohistochemical pattern of the tissue. As a result, there was a decrease in the expression of immunoreactive material in the cytoplasm of tenocytes and cells of the inflammatory infiltrate, compared with the picture observed in micropreparations in animals with tendinopathy, which were not subjected to any manipulations. **Conclusion:** The introduction of PRP into the area of the calcaneal tendon under conditions of experimental tendinopathy reduces the level of expression of matrix metalloproteinases and, thereby, preserves the structure of the tendon tissue, demonstrating tendoprotective properties.

Keywords: tendinopathy, tendinitis, tendinosis, hyaluronic acid, platelet-rich plasma

ВВЕДЕНИЕ

Термин «тендинопатия» описывает широкий спектр патологических изменений в сухожилиях, приводящих к боли и нарушению их функции. Этиология возникновения тендинопатии остается неясной, однако существует ряд факторов, вовлеченных в механизм развития данного заболевания. К ним относят гипоксию, гипертермию, апоптоз, воздействие медиаторов воспаления, молочной кислоты (окислительный стресс) и некоторые другие обстоятельства [1].

Гомеостаз сухожилий является результатом постоянного процесса ремоделирования, связанного с действием матричных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП), влияющих на образование нового внеклеточного матрикса и производство коллагена I типа [2].

Металлопротеиназы – это семейство из 24 цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать внеклеточный матрикс. Описывают их участие в нормальных и патологических процессах организма, таких как заживление ран, восстановление мягких тканей после повреждений, эмбриональное развитие плода, пародонтит, метастазировании опухолей, дегенерация межпозвоночных дисков. Естественными эндогенными молекулами, способными обратимо блокировать действие ММП, являются тканевые ингибиторы металлопротеиназ [3].

В настоящее время дисбалансу ММП уделяется все большее значение в патогенезе тендинопатий [1].

Общепринятые методы лечения тендинопатий предполагают использование нестероидных противовоспалительных препаратов, которые оказывают патогенетическое действие только в начальной острой стадии заболевания, но в дальнейшем проблему изменения структуры и нарушения гомеостаза сухожилий не решают, а лишь маскируют их хронизацию и прогрессирование [4].

Локальное инъекционное введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) при отдельных нозологических формах тендинопатий показало обнадеживающие результаты в клинической практике [5, 6]. Ряд исследований свидетельствует о наличии у ОТП способности регулировать содержание внеклеточного матрикса и воздействовать на активность ММП в процессе заживления тканевых повреждений [7, 8]. Однако, на данный момент, не существует достаточного количества экспериментальных работ, способных продемонстрировать влияние ОТП на ММП при тендинопатии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить экспрессию матричных металлопротеиназ в ткани пяточного сухожилия в условиях экспериментальной тендинопатии и под влиянием локального введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило экспериментальный характер и включало работу с лабораторными животными. Все требования, изложенные в Правилах лабораторной практики (GLP), «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказе Минздрава РФ от 19.06.2003 № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики», были соблюдены.

В исследование вошли 20 половозрелых крыс линии Wistar массой 250–350 г, манипуляции с которыми выполняли под общим обезболиванием препаратом «Рометар» (Bioveta, Чешская Республика).

Лабораторные животные были разделены на 5 групп (Г1-Г5) по 4 крысы в каждой группе. Первая группа (Г1) являлась контрольной и оставалась интактной на протяжении всего исследования. Животным остальных групп (Г2-Г5) осуществляли моделирование тендинопатии пяточного сухожилия путем внутри- и околосожильного введения 0,5 мл 10%-й суспензии стерильного талька в течение 6 недель кратностью по 2 инъекции в неделю.

После формирования модели тендинопатии животным экспериментальных групп выполняли инъекции 0,2 мл сравнимых препаратов в область пораженного сухожилия. В Г2 вводили физиологический раствор NaCl, в Г3 – ОТП, в Г4 – препарат гиалуроновой кислоты (ГК) «Русвиск» (Россия) 1,6 % с молекулярным весом $3-3,5 \times 10^6$ Да, в Г5 – комбинацию ОТП и ГК. В каждой группе было выполнено 3 инъекции с интервалом в 1 неделю, а в Г5 – 2 инъекции ОТП и 1 инъекция ГК. Все вышеуказанные препараты, а также суспензию стерильного талька на этапе моделирования тендинопатии вводили в область сухожилия на 0,5 см от места его прикрепления к пяточной кости (табл. 1).

Для получения ОТП забирали 1,2 мл цельной крови из бедренной вены животных в шприц с предварительно набранными 0,4 мл 5%-го раствора цитрата натрия и затем использовали методику двойного центрифугирования (рис. 1).

На протяжении всего периода экспериментального исследования, начиная с формирования модели тендинопатии и затем последующего лечения, осуществляли тщательное наблюдение за животными: отмечали изменения общего состояния, локальные изменения в области инъекций, степень участия вовлеченной конечности в нагрузке и движениях.

По прошествии недели с момента выполнения последней лечебной инъекции животным Г3–Г5, через 4 недели после завершения моделирования тендинопатии в Г2 и спустя 10 недель с момента начала эксперимента в Г1 животных выводили из исследования введением летальной дозы препарата «Рометар». Конечной точкой эксперимента во всех группах животных явились 10 недель.

Таблица 1

Характеристика животных и экспериментальных групп

Порода животных	Крысы линии Wistar				
Возраст	Половозрелые				
Масса, г	265,0 ± 2,2				
Вводимый препарат	10%-я суспензия стерильного талька, 0,5 мл	0,9%-й раствор NaCl, 0,2 мл	ОТП, 0,2 мл	ГК, 0,2 мл	ОТП + ГК, 0,2 мл
Группа 1 (Г1)	–	–	–	–	–
Группа 2 (Г2)	+	+	–	–	–
Группа 3 (Г3)	+	–	+	–	–
Группа 4 (Г4)	+	–	–	+	–
Группа 5 (Г5)	+	–	–	–	+
Сроки выведения животных из эксперимента, недели	–	10	10	10	10

Примечание: NaCl – физиологический раствор, ГК – гиалуриновая кислота, ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма, ОТП + ГК – обогащенная тромбоцитами плазма + гиалуриновая кислота



Рис. 1. Этапы получения ОТП и введение плазмы в область пяточного сухожилия

Для иммуногистохимического исследования изготавливали парафиновые срезы толщиной 4 мкм. Высокотемпературную демаскировку антигенных детерминант проводили в соответствии с рекомендациями фирм производителей антител. В качестве первичных антител использовали моноклональные и поликлональные антитела к ММП1, ММП9, ММП19 (Cloud-Clone Corp., Китай) и моноклональные антите-

ла к ТИМП1 (Cloud-Clone Corp., Китай) в разведении 1:100. Инкубацию срезов с первичными антителами проводили во влажной камере в течение 1 часа. В качестве визуализирующей системы использовали полимерный комплекс N-Histofine Simple Stain MAX PO (Nichirei Biosciences, Inc., Япония). В качестве хромогена выступала субстратная система N-Histofine DAB-3S kit (Nichirei Biosciences, Inc., Япония). Затем препараты

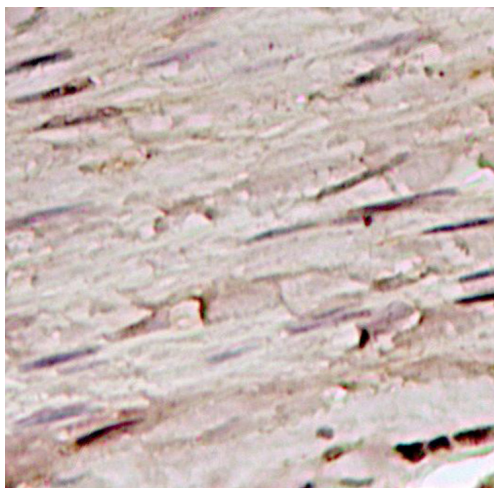
докрашивали гематоксилином Карацци (БиоВитрум, Россия) и заключали в монтирующую среду (Bio-Mount, Bio-Optica, Италия). Использовали позитивные и негативные контроли. Оценка изменений уровня экспрессии антител определяли путем оценки интенсивности окрашивания в баллах от 0 до 3 (0 – иммунонегативная реакция; 1 – слабо выраженное окрашивание; 2 – умеренно выраженное окрашивание; 3 – максимально выраженное окрашивание). Микропрепараты исследовали с помощью микроскопа Axio Lab. A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия), фотодокументирование осуществляли камерой AxioCam 105 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО Статтех, Россия). Количественные данные описывались с по-

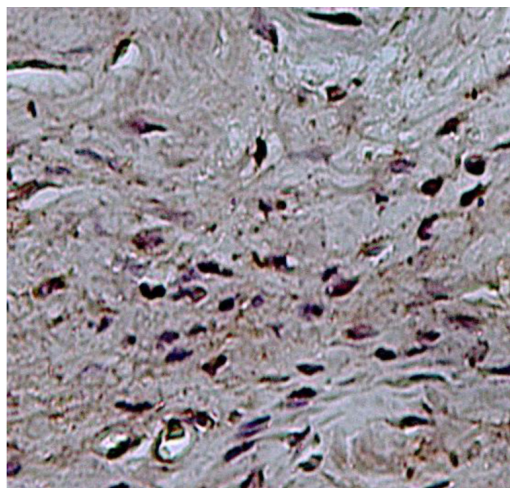
мощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$). Различия между группами оценивали по критерию Краскела – Уоллиса и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В микропрепаратах сухожилий лабораторных животных из Г1 с использованием антител против ММП1, ММП9, ММП19, ТИМП1 в цитоплазме фибробластов и фиброцитов отмечалась слабо выраженная экспрессия иммунореактивного материала (ИРМ) (1 балл). Клетки воспалительного инфильтрата отсутствовали. Данные результаты соответствовали картине нормального состояния сухожильной ткани (рис. 2).



А



Б

Рис. 2. Гистологическое строение сухожилия крысы из группы:

А – иммуногистохимическое исследование антитела против ММП1, докраска гематоксилином Карацци (ув. $\times 400$),

Б – иммуногистохимическое исследование антитела против ММП9, докраска гематоксилином (ув. $\times 400$)

При анализе материала из Г2 в цитоплазме отдельных теноцитов отмечалась умеренно выраженная цитоплазматическая экспрессия ИРМ (2 балла). Также в тканях присутствовал воспалительный инфильтрат, который был представлен преимущественно лимфоцитами и гистиоцитами с небольшим количеством гигантских многоядерных клеток инородных тел. В данном инфильтрате наблюдалась выраженная (ММП1, ТИМП1) и умеренно выраженная (ММП9, ММП19) цитоплазматическая экспрессия ИРМ (3 балла и 2 балла соответственно). Увеличение степени экспрессии ИРМ, по сравнению Г1, за счет увеличения степени экспрессии в цитоплазме фибробластов и фиброцитов, а также наличия клеток воспалительного инфильтрата и цитоплазматической экспрессии ИРМ характеризовала состояние ткани сухожилия при экспериментальной тендинопатии, смоделированной путем введения 10%-й суспензии стерильного талька.

В исследовании тканей сухожилий из Г3 с использованием антител против ММП1, ММП9, ММП19, ТИМП1 экспрессия ИРМ носила мозаичный характер: в части фибробластов и фиброцитов наблюдалась в основном слабая цитоплазматическая экспрессия ИРМ (1 балл), а в части клеток – отсутствие ИРМ (0 баллов). В воспалительном инфильтрате присутствовала умеренно выраженная (ММП1, ТИМП1) и слабо выраженная (ММП9, ММП19) экспрессия ИРМ (2 и 1 балл соответственно).

Схожая иммуногистохимическая картина отмечалась и в Г4, однако экспрессия ИРМ в воспалительном инфильтрате была несколько выше (2 балла).

В исследовании образцов тканей из Г5 с использованием антител против ММП1, ММП19 в цитоплазме фибробластов и фиброцитов наблюдалась слабо выраженная экспрессии ИРМ (1 балл). При использовании антител против ММП9 в цитоплаз-

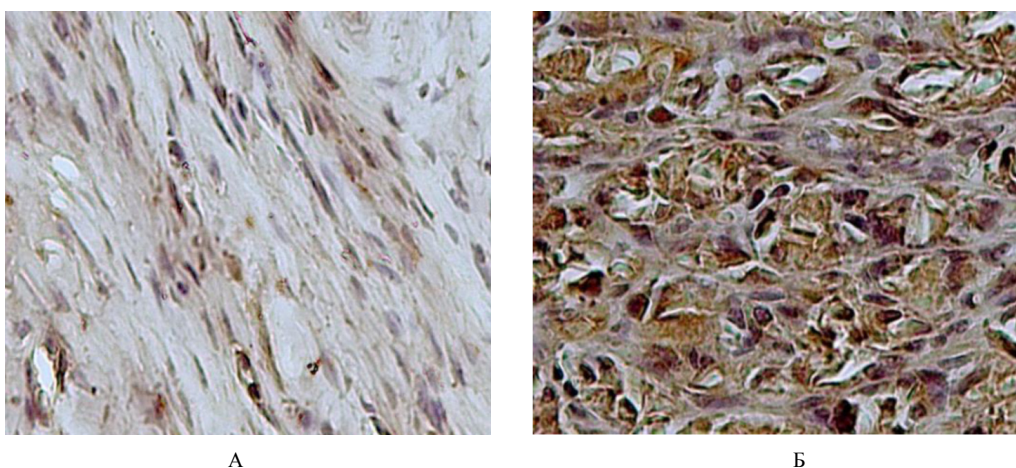
ме фибробластов и фиброцитов иммунонегативной реакции не определяли (0 баллов). В единичных клетках воспалительного инфильтрата имела место умеренно выраженная цитоплазматическая экспрессия ИРМ (2 балла), но при использовании антител к ТИМП1 отмечалась слабо выраженная цитоплазматическая экспрессия ИРМ (1 балл) (рис. 3).

В целом, полученные результаты в Г3, Г4 и Г5 демонстрировали достоверное снижение экспрессии ИРМ в цитоплазме теноцитов и клетках воспалительного инфильтрата по сравнению с Г2 (табл. 2).

Выявленное в нашей экспериментальной модели повышение активности матричных металлопротеиназ, дезорганизация коллагеновых волокон и увеличение

концентрации клеток в ткани сухожилия подтвердили ее достаточное приближение к известной форме заболевания сухожилия – тендинопатии с современной интерпретацией патогенеза и адекватность для решения поставленных в исследовании задач [2, 3].

Инъекционное введение ОТП в область смоделированной тендинопатии (Г3), гиалуроновой кислоты (Г4) или их последовательного сочетания (Г5) приводило к изменениям иммуногистохимической картины ткани. В результате происходило снижение экспрессии ИРМ в цитоплазме теноцитов и клетках воспалительного инфильтрата, по сравнению с картиной, наблюдавшейся в микропрепаратах у животных с тендинопатией из Г2, которым никаких манипуляций не проводили.



А

Б

Рис. 3. Гистологическое строение сухожилия крысы из группы 1:

А – иммуногистохимическое исследование антитела против MMP1, докраска гематоксилином Карацци (ув. × 400),

Б – иммуногистохимическое исследование антитела против MMP9, докраска гематоксилином (ув. × 400)

Таблица 2

**Показатели оценки интенсивности окрашивания микропрепаратов
в исследуемых группах животных**

Показатель	Категории	Суммарный балл оценки интенсивности окрашивания			P
		Me	Q1–Q3	n	
Исследуемые группы	Г1	1	1–1	4	0,002* p _{Г2–Г1} = 0,001 p _{Г5–Г2} = 0,045
	Г2	11	11–11	4	
	Г3	8	6–8	4	
	Г4	8	8–8	4	
	Г5	5	5–5	4	

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Объяснение большинству полученным в нашем исследовании описательным и метрическим данным заключалось в ряде взаимосвязанных биологических эффектов, развивающихся в сухожилии и окружающих его тканях под влиянием ОТП – противовоспалительном, тендопротективном и репаративном [9, 10].

Противовоспалительные свойства ОТП, обусловленными, главным образом, факторами роста, содержащимися в α-гранулах тромбоцитов, оказали регулирующее воздействие на баланс матричных металлопротеиназ, снизив их активность в Г3 в сравнении Г2. Также отмечалось улучшение структуры сухожилий,

проявившееся в снижении уровня дезорганизации коллагеновых волокон.

В качестве ортобиологического препарата для сравнительной оценки модифицирующих структуру ткани сухожилий свойств ОТП животным Г4 в область тендинопатии вводили ГК. Данный выбор **связан с наличием известного** противовоспалительного действия ГК и способности стимулировать синтез протеогликанов – одного из компонентов матрикса ткани сухожилия [9]. Результатом проявления этих свойств на клеточном уровне явился отмеченный в нашем исследовании тендопротективный эффект ГК. Уровень экспрессии иммунореактивного материала у животных Г4 после введения ГК был выражен в меньшей степени по сравнению с экспрессией в Г2 и соответствовал иммуногистохимической картине сухожилий после инъекций ОТП.

Дезорганизация матрикса у животных Г4 и Г5 была выражена несколько в большей степени, чем после инъекций ОТП в Г3. Однако, принимая во внимание наиболее низкий уровень экспрессии иммунореактивного материала в группе после последовательного введения ОТП и ГК, можно высказать предположение о продолжающемся ремоделировании ткани. Весьма вероятно, что дальнейшее упорядочение структуры сухожилия у животных Г5 наступает в более отдаленный период времени, чем обозначенные в нашем исследовании конечные сроки эксперимента.

Таким образом, на основании проведенного экспериментального исследования можно констатировать, что ОТП в качестве «монотерапии» или в сочетании с ГК, введенная в область пяточного сухожилия в условиях экспериментальной модели тендинопатии, обладает противовоспалительным эффектом, способствует сохранению и, возможно, восстановлению нарушенной структуры сухожильной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальная модель, основанная на введении в область пяточного сухожилия крысы 0,5 мл 10%-й суспензии стерильного талька в течение 6 недель по 2 инъекции в неделю, характеризуется возникновением иммуногистохимических признаков тендинопатии – увеличении экспрессии матричных металлопротеиназ в цитоплазме фибробластов и фиброцитов, дезорганизации коллагеновых волокон, увеличении концентрации клеток в ткани сухожилия и образовании воспалительных инфильтратов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Дмитрий Александрович Маланин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; malanin67@mail.ru

Введение ОТП в область пяточного сухожилия в условиях экспериментальной тендинопатии снижает уровень экспрессии матричных металлопротеиназ и, тем самым, сохраняет структуру сухожильной ткани, демонстрируя тендопротективные свойства.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Millar N.L., Murrell G.A.C., McInnes I.B. Inflammatory mechanisms in tendinopathy – towards translation. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(2):110–122.
2. Riley G., Curry V., Degroot J. et al. Matrix metalloproteinase activities and their relationship with collagen remodelling in tendon pathology. *Matrix Biology*. 2002;21:185–195.
3. Buono A.D., Oliva A., Osti L., et al. Metalloproteases and tendinopathy. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013;3(1):51–57.
4. Lipman K., Wang C., Ting K. et al. Tendinopathy: Injury, repair, and current exploration. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018;12:591–603.
5. Маланин Д.А., Норкин А.И., Трегубов А.С. и др. Применение PRP-терапии при тендинопатиях вращательной манжеты и длинной головки двуглавой мышцы плеча. *Травматология и ортопедия России*. 2019;3(25):57–66. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-57-66. URL: <https://journal.mniito.org/jour/article/view/1297>.
6. Tsikopoulos K., Tsikopoulos I., Simeonidis E. et al. The clinical impact of platelet-rich plasma on tendinopathy compared to placebo or dry needling injections: A meta-analysis. *Physical Therapy in Sport*. 2016;17:87–94.
7. Malanin D.A., Rogova L.N., Grigorieva N.V. et al. Structural changes of the tendon in experimental tendinopathy and administration of autologous platelet-rich plasma. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(3):56-62. (In Russ.) doi: 10.35693/2500-1388-20201-6-3-56-62.
8. Pifer M., Maerz T., Baker K., Anderson K. Matrix metalloproteinase content and activity in low-platelet, low-leukocyte and high-platelet, high-leukocyte platelet rich plasma (PRP) and the biologic response to PRP by human ligament fibroblasts. *American Journal of Sports Medicine*. 2014;5(42):1211–1218.
9. Altman R., Bedi A., Manjoo A. et al. Anti-Inflammatory Effects of Intra-Articular Hyaluronic Acid: A Systematic Review. *Cartilage*. 2019;10(1):43–52.
10. Dolkart O., Chechik O., Zarfati Y. et al. A single dose of platelet-rich plasma improves the organization and strength of a surgically repaired rotator cuff tendon in rats. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2014;9(134):1271–1277.

Илья Геннадьевич Ласков – внешний соискатель кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; laskov.ilya@gmail.com

Мария Рафаэловна Экова – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; maria.ekova@mail.ru

Людмила Николаевна Рогова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; rogova.ln@mail.ru

Наталья Владимировна Григорьева – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии; Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ngrigorievavsmu@gmail.com

Виктория Николаевна Поветкина – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vnpoetkina@gmail.com

Максим Владимирович Демещенко – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; demmax34@gmail.com

Анастасия Владимировна Воронина – внешний соискатель кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ms.xxzz@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.12.2022; одобрена после рецензирования 20.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Dmitry A. Malanin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; malanin67@mail.ru

Ilya G. Laskov – External Candidate of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; las-kov.ilya@gmail.com

Maria R. Ekova – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; maria.ekova@mail.ru

Lyudmila N. Rogova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; rogova.ln@mail.ru

Natalia V. Grigorieva – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Anatomy; Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ngrigorievavsmu@gmail.com

Victoria N. Poetkina – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volga-Grad State Medical University, Volgograd, Russia; vnpoetkina@gmail.com

Maxim V. Demeshchenko – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; demmax34@gmail.com

Anastasia V. Voronina – External Candidate of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ms.xxzz@mail.ru

The article was submitted 15.12.2022; approved after reviewing 20.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.